

Școala Doctorală în domeniul Științe medicale

Cu titlu de manuscris:
C.Z.U.: 616.233/.24-006-089.5(043.2)

MAXIM Igor

**TRATAMENTUL CHIRURGICAL AL PACIENȚILOR
CU CANCER BRONHOPULMONAR ȘI RISC
ANESTEZICO-CHIRURGICAL MAJOR**

321.13. – Chirurgie

Rezumatul tezei de doctor habilitat în științe medicale

Chișinău, 2024

Teza a fost elaborată în cadrul Catedrei de chirurgie nr.1 „Nicolae Anestiadi” a Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” a Consorțiului fondator al Școlii doctorale în domeniul Științe medicale

Consultanți științifici:

Rojnoveanu Gheorghe, dr. hab. șt. med., prof. univ.

Belîi Adrian, dr. hab. șt. med., prof. univ.

Susținerea va avea loc la 8 Noiembrie 2024, ora 14:00 în incinta USMF „Nicolae Testemițanu”, bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165, biroul 205 în ședința Comisiei de susținere publică a tezei de doctor habilitat în științe medicale, aprobată prin decizia ședinței Senatului din 10.09.2024 (*proces verbal nr. 8/20*).

Componenta Comisiei de susținere publică a tezei de doctor habilitat:

Președinte:

Hotineanu Adrian, dr.hab.șt.med., prof.univ.



Membri:

Rojnoveanu Gheorghe, dr. hab. șt. med., prof. univ.

Belîi Adrian, dr. hab. șt. med., prof. univ.



Referenți oficiali:

Ciubotaru Anatol – dr. hab. șt. med., prof. univ.

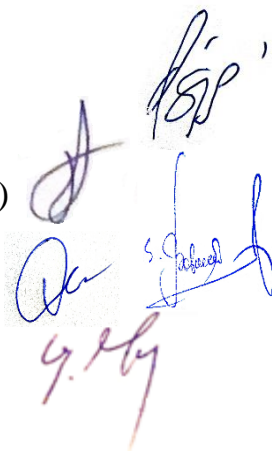
Scripcariu Viorel – dr. șt. med., prof.univ. UMF „Gr.T.Popa” Iași (România)

Erman Aytac, dr. șt. med., prof.univ., Universitatea Atakent, Istanbul (Turcia)

Babuci Stanislav, dr. hab. șt. med., conf.cercet.

Leila Ozer, dr. șt. med., prof.univ., Universitatea Atakent, Istanbul (Turcia)

Tinica Grigore, dr. șt. med., prof. univ., UMF „Gr.T.Popa” Iași (România)



Autor:

Maxim Igor



CUPRINS

REPERELE CONCEPTUALE ALE CERCETĂRII.....	4
1. TRATAMENTUL CHIRURGICAL AL CANCERULUI BRONHOPUL MONAR LA PACIENȚII CU RISC ANESTEZICO-CHIRURGICAL AVANSAT ÎN CADRUL ABORDĂRII MULTIMODALE A CONDUITEI PERIOPERATORII	9
2. MATERIALE ȘI METODE DE CERCETARE	9
2.1. <i>Designul studiului</i>	9
2.2. <i>Evaluarea preoperatorie și stratificarea riscurilor anestezico-chirurgicale</i>	11
2.3. <i>Descrierea tehnicilor chirurgicale aplicate prin prisma cazurilor clinice relevante.....</i>	12
2.4. <i>Asistența anestezică și terapia intensivă perioperatorie</i>	18
2.5. <i>Tehnica efectuării blocurilor interfasciale toracice ecoghidate</i>	18
2.6. <i>Analiza statistică a datelor</i>	18
3. ANALIZA REZULTATELOR ABORDĂRII TERAPEUTICE TRADIȚIONALE LA PACIENȚII CU CANCER BRONHOPULMONAR ȘI RISC ANESTEZICO-CHIRURGICAL AVANSAT	21
3.1. <i>Caracteristica clinico-paraclinică a pacienților cu cancer bronhopulmonar și risc anestezico-chirurgical avansat.....</i>	21
3.2. <i>Analiza rezultatelor abordării terapeutice tradiționale la pacienții cu cancer bronho-pulmonar și risc anestezico-chirurgical avansat.....</i>	23
4. ANALIZA RISCURILOR PERIOPERATORII LA PACIENȚII CU CANCER BRONHO-PULMONAR ȘI ELABORAREA STRATEGIILOR PREVENTIVE DE ASIGURARE A EXIGENȚELOR DE CALITATE ȘI SIGURANȚĂ A ACTULUI MEDICO-CHIRURGICAL.....	25
4.1. <i>Caracterizarea generală a pacienților tratați chirurgical pentru cancerul bronhopulmonar</i>	25
4.2. <i>Caracteristicile funcționale și rezerva biologică preoperatorie a sistemului respirator.....</i>	26
4.3. <i>Riscul cardiovascular la pacientul cu cancer bronhopulmonar în perioada perioperatorie.....</i>	29
4.4. <i>Parametri comuni de laborator în evaluarea preoperatorie a pacientului cu cancer bronhopulmonar</i>	29
5. EVALUAREA EFECTELOR BLOCURILOR ECOGHIDATE DE PLANURI FASCIALE TORACICE ȘI AL ADMINISTRĂRII INTRAOPERATORII DE ACID TRANEXAMIC ASUPRA PARAMETRILOR BIOLOGICI ȘI REZULTATELOR POSTOPERATORII LA PACIENȚII CU CANCER BRONHOPULMONAR.....	31
5.1. <i>Descrierea efectelor intraoperatorii și postoperatorii ale blocurilor de planuri interfasciale ecoghidate în abordarea chirurgicală a cancerului bronhopulmonar în logica ERAS</i>	31
5.2. <i>Descrierea efectelor administrării intraoperatorii de acid tranexamic asupra sângerării intraoperatorii și postoperatorii, precum și asupra altor parametri relevanți.....</i>	31
6. ANALIZA REZULTATELOR DUPĂ TRATAMENTUL CHIRURGICAL AL PACIENȚILOR CU CANCER BRONHOPULMONAR ȘI RISC ANESTEZICO-CHIRURGICAL AVANSAT PRIN PRISMA PARAMETRILOR DE DURATĂ ȘI DIFERITE COVARIATE	32
6.1. <i>Analiza parametrilor generali de durată după tratamentul chirurgical al pacienților cu cancer bronhopulmonar și risc anestezico-chirurgical avansat</i>	32
6.2. <i>Analiza parametrilor de durată după tratamentul chirurgical al pacienților cu cancer bronhopulmonar și risc anestezico-chirurgical avansat prin prisma scorurilor de gravitate</i>	33
7. ANALIZA REZULTATELOR POSTOPERATORII ȘI ARGUMENTAREA CRITERIILOR EXTINSE DE OPERABILITATE LA PACIENȚII CU CANCER BRONHOPULMONAR ȘI RISC ANESTEZICO-CHIRURGICAL AVANSAT	34
7.1. <i>Analiza rezultatelor postoperatorii prin prisma funcției pulmonare preoperatorii și celei restante postoperatorii</i>	34
7.2. <i>Analiza rezultatelor postoperatorii prin prisma riscului cardiovascular, estimat la pacienții cu cancer bronhopulmonar și risc anestezico-chirurgical avansat</i>	34
7.3. <i>Analiza diferențelor dintre valorile parametrilor de laborator la pacienții cu cancer bronhopulmonar care au decedat față de cei care au supraviețuit după tratamentul chirurgical</i>	35
7.4. <i>Analiza rezultatelor postoperatorii la pacienții cu cancer bronhopulmonar și risc anestezico-chirurgical avansat prin prisma stadiului maladiei și Indexului de Comorbiditate Charlson.....</i>	37
CONCLUZII GENERALE	38
RECOMANDĂRI PRACTICE	40
BIBLIOGRAFIE Selectivă.....	42
LISTA PUBLICAȚIILOR ȘI PARTICIPĂRIILOR LA FORUMURI ȘTIINȚIFICE	43
LISTA ABREVIERILOR	45
ADNOTARE	46

REPERELE CONCEPTUALE ALE CERCETĂRII

Actualitatea și importanța temei abordate. Dintre maladiile oncologice, incidența cancerului pulmonar are o tendință în creștere atât la nivel mondial, cât și în Republica Moldova. La nivel mondial, în anul 2021 s-au îmbolnăvit de cancer pulmonar aproximativ 2.000.000 persoane și au decedat 1.800.000 persoane. Conform Asociației Americane a Cancerului în anul 2022 în SUA s-au îmbolnăvit de cancer pulmonar 236.740 de persoane (117.910 de bărbați și 118,830 de femei) și au decedat 130.180 de persoane (68.820 de bărbați și 61.360 de persoane). Dintre toate decesele cauzate de maladiile oncologice, 25% sunt atribuite cancerului pulmonar. Riscul de îmbolnăvire de cancer pulmonar crește substanțial după vârsta de 40 de ani. Cu toate că dezvoltarea cancerului pulmonar predomină la categoria de vârstă 50-70 de ani, în ultimul timp se atestă cazuri și la vârste de sub 40 de ani. Prevalența cancerului pulmonar și mortalitatea indusă de acesta este mai mare decât suma prevalențelor și mortalităților generate de cancerul colonic, de sân și prostată. Conform Institutului Național al Cancerului din SUA, pe durata vieții o persoană din 16 va dezvolta cancer pulmonar; un fapt îngrijorător este că 65% din cazurile de cancer pulmonar se atestă la persoanele care nu au fumat niciodată. Speranța la viață de 5 ani din momentul stabilirii diagnosticului de cancer pulmonar este de 22%. Chiar și în cazul diagnosticării cancerului pulmonar în stadii incipiente, la 5 ani de supraviețuire ajung doar 60% dintre persoane.

Conform ultimilor date publice ale Biroului Național de Statistică al Republicii Moldova din anul 2022, mortalitatea în tumori maligne ocupă locul II (cca 14,6%), fiind atestate 5731 de decese (în anul 2018, 2012 – respectiv, 6133 și 5734 cazuri). Cancerul pulmonar din anul 1982 se află pe primul loc în structura oncologică. În anul 2020 s-au înregistrat 565 cazuri noi de cancer pulmonar, în anul 2021 – 812 (+44%) cazuri, fiind plasat pe locul II în rândul tumorilor maligne diagnosticate. Contrar statisticilor din SUA, în Republica Moldova rata de supraviețuire din momentul stabilirii diagnosticului de cancer pulmonar la 5 ani este de 20-35%. Conform datelor statistice disponibile (anii 1991-1997), morbiditatea de cancer pulmonar în grupul de vârstă 30-34 ani a crescut de 5 ori (de la 0,8 la 4,6 cazuri la 100.000 locuitori), în grupul de vârstă 35-39 de ani – de 3 ori (de la 4,4 la 12,5 la 100.000 locuitori) și în grupul de vârstă de 40-44 ani de 2 ori.

Concluzia este că afecțiunea oncologică dată reprezintă o problemă de sănătate publică, care reprezintă o povară financiară și socială importantă asupra statului, în plus – tragică pentru pacient și apropiații săi. Măsurile preventive, profilaxia primară, identificarea grupurilor de risc, screeningul și diagnosticul la stadii incipiente nu-și ating scopul scontat din varii motive. Cu toate că progresele medicinei au fost semnificative în ultimile decenii (tehnici de diagnostic molecular, imagistică, chirurgie, terapie intensivă etc.), acestea nu au fost în stare să modifice substanțial pronosticul și speranța la viață a pacienților. Astfel, una dintre strategiile potențial realizabile de tratament este extinderea speranței de viață a pacientului (prin chimioterapie, radioterapie sau tratament chirurgical).

Chirurgia joacă un rol important în diagnosticul, stadializarea și tratamentul cancerului pulmonar non-microcelular. Rezeția pulmonară este tratamentul de elecție al stadiului I-II al cancerului pulmonar non-microcelular și o componentă importantă al tratamentului multimodal al stagiului IIIA. În esență, tratamentul chirurgical constă din rezeții standard (lobare, bilobare, pulmonare), cu revizia hilului pulmonar ipsilateral și al ganglionilor limfatici mediastinali. Conform Lackey A. (2013), în stagiile incipiente,

scopul tratamentului chirurgical este reducerea morbidității și mortalității. Pentru stadiile mai avansate de cancer pulmonar sau la pacienții cu risc anestezico-chirurgical, pe prim plan vine identificarea corectă a pacienților, la care tratamentul chirurgical, combinat radioterapiei sau chimioterapiei ar aduce un beneficiu. Nemijlocit de aici pornește importanța problemei abordate în prezenta cercetare.

Problema tratamentului chirurgical al cancerului pulmonar a fost abordată în 2019 de Societatea Europeană a Chirurgilor Toracici, alăturându-se la Societatea ERAS, secțiunea de chirurgie toracică (care abordase problema în 2017). Protocoalele de recuperare postoperatorie accelerată au confirmat utilitatea lor în numeroase domenii ale chirurgiei (colorectală, cardiacă, ortopedică etc.), inclusiv în chirurgia toracică. Totuși, publicațiile științifice, care abordează strategia ERAS în chirurgia toracică sunt bazate pe studii nerandomizate, cu deficiențe metodologice și factori de bias importanți. Respectiv, rezultatele și concluziile sunt foarte eterogene, iar necesitatea standardizării recomandărilor rămâne un deziderat de viitor. O tendință foarte recentă în conduita perioperatorie a pacienților este așa-numita *preabilitare* (respiratorie, cognitivă, motorie etc.) – un complex de măsuri, deocamdată insuficient de clar definite, care au drept scop creșterea capacității (rezervei) funcționale a pacientului, care-i permite să facă față stresului operator și perioadei de recuperare postoperatorie. Efectul altor tehnici de asistență perioperatorie (de ex., blocurile de planuri fasciale, strategiile antifibrinolitice de limitare a sângerării perioperatorii) asupra evoluției postoperatorii nu au fost, deocamdată, raportate în chirurgia toracică oncologică.

În rezultat, se conturează posibilitatea elaborării și testării noilor metode de conduită perioperatorie în chirurgia toracică oncologică în cadrul unui concept nou, multimodal și integrat, care ar putea să facă eligibili pentru tratament chirurgicali noi categorii de pacienți, în special cu risc anestezico-chirurgical avansat și/sau, să amelioreze rezultatele postoperatorii la orice pacient de profil, beneficiar de intervenție.

Scopul lucrării: Elaborarea unei abordări perioperatorii multimodale la pacienții cu cancer bronho-pulmonar și risc anestezico-chirurgical avansat, care să permită extinderea criteriilor de operabilitate pentru creșterea speranței de viață și reducerea complicațiilor postoperatorii.

Obiectivele cercetării

1. Estimarea metodologiei elaborate de evaluare preoperatorie a pacientului cu cancer bronho-pulmonar și risc anestezico-chirurgical avansat, cu argumentarea unui program de preabilitare individualizat pentru creșterea rezervelor biologice preoperatorii.
2. Caracterizarea clinico-paraclinică și analiza rezultatelor abordării tradiționale a pacienților cu cancer bronho-pulmonar și risc anestezico-chirurgical avansat.
3. Analiza comparativă a utilității clinice a scorurilor Charlson, Th-RCRI, ASA și MET în gestionarea evoluției perioperatorii și rezultatelor tratamentului pacienților cu cancer bronho-pulmonar și risc anestezico-chirurgical avansat.
4. Identificarea, descrierea și analiza determinantilor mortalității perioperatorii a pacienților cu cancer bronhopulmonar și risc anestezico-chirurgical avansat pentru optimizarea gestionării riscurilor aferente.

5. Aprecierea rolului blocurilor ecoghidate de planuri fasciale la nivelul toracelui în accelerarea revenirii postoperatorii la homeostazie a pacientului cu cancer bronhopulmonar și risc anestezico-chirurgical avansat.
6. Aprecierea impactului strategiilor de reducere a sângerării intraoperatorii asupra restabilirii postoperatorii a pacienților cu cancer bronho-pulmonar și risc anestezico-chirurgical avansat.
7. Analiza rezultatelor postoperatorii cu elaborarea unui algoritm diagnostic-curativ rațional la pacienții cu cancer bronho-pulmonar.

Metodologia cercetării științifice

Designul studiului este unul bidirecțional (retrospectiv și prospectiv), de cohortă. Protocolul de cercetare a fost aprobat de Comitetul de Etică a Cercetării a Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova (proces verbal nr.4 din 12.11.2020).

Pentru realizarea obiectivelor cercetării și sarcinilor trasate au fost studiate două loturi de pacienți. Primul lot, colectat retrospectiv din baza de date a Institutului oncologic, a inclus pacienți cu cancer pulmonar și risc anestezic avansat, compatibili cu criteriile de înrolare în studiu și cele de excludere din studiu, dar care nu au fost tratați chirurgical din motivul contraindicării intervenției în baza abordării tradiționale. Cel de-al doilea lot de pacienți a fost constituit în mod prospectiv, respectând aceleași criterii de includere și de excludere din studiu, dar care au beneficiat de abordarea conceptual nouă propusă (elemente de preabilitare și reabilitare postoperatorie accelerată, bloc analgezic de plan fascial serat anterior, antifibrinoliză intraoperatorie, stratificare și parametrizare a riscurilor în baza unor scoruri de gravitate integrate (ASA, Th-RCRI, MET, Charlson). Lotul pacienților operați a fost împărțit în două subloturi – cel al supraviețuitorilor și cel al decedaților în perioada postoperatorie precoce în scopul identificării diferențelor, factorilor de risc și predictorilor mortalității postoperatorii. Seria de pacienți supraviețuitori din rândul celor operați în baza criteriilor extinse elaborate de indicare a tratamentului chirurgical a fost comparată cu lotul pacienților tratați în abordare tradițională (doar chimioterapie și/sau radioterapie) prin prisma ratei de supraviețuire la doi ani de zile.

Rezultatele obținute în urma analizei statistice descriptive și inferențiale au fost utilizate, apoi, drept bază pentru statistica matematico-analitică a datelor. Aceasta din urmă a servit drept argument pentru formularea exactă a indicațiilor și contraindicațiilor extinse pentru intervenție chirurgicală în baza factorilor de risc identificați și parametrizați precum și la formularea recomandărilor practice generale. În mod particular, s-au identificat și comparat două subcategorii de pacienți cu cancer pulmonar și risc anestezico-chirurgical avansat, care au prezentat rezultate similare la distanță: (1) pacienți cu cancer pulmonar în stadiu III și scor Charlson de 0-4 puncte și (2) pacienți cu cancer pulmonar în stadiu I-II și scor Charlson 5-12 puncte.

Numărul necesar de pacienți pentru probarea sau respingerea ipotezelor de cercetare emise a fost calculat cu ajutorul softului G*Power v. 3.1.9.6 (elaborat de Franz Faul, Universitatea Kiel, Germania, 1992-2020), luând la bază criteriul principal de rezultat diferența ratei de supraviețuire la doi ani de minim 15% între loturi. Respectiv, numărul total necesar de pacienți a fost estimat la 184 de persoane. Analiza statistică a seriilor de date a fost efectuată cu softul *GraphPad Prism*, versiunea 9 de încercare (*GraphPad Software*, Boston, SUA). Au fost aplicate următoarele teste statistice: Fis-

her exact, t-Student, testele de corelare Spearman și Pearson, curbele ROC, curbele Kaplan-Mayer (cu testul Mantel-Cox), testarea multicolinearității, regresia logaritmică și calculul probabilităților. Selectarea testului a fost efectuată în funcție de ipoteza emisă, distribuirea normală sau anormală a seriilor de date, a numărului seriilor de date. Rezultatele sunt prezentate sub formă de medie și deviere standard (după caz – interval de încredere de 95% a mediei), date relative (absolute). Calculul statistic a fost efectuat în baza puterii studiului de 80%, erorii alfa – de 5%, erorii beta – de 20% și semnificației statistice mai mici de 0,05.

Noutatea și originalitatea științifică a rezultatelor obținute

A fost abordată în premieră problema tratamentului chirurgical la pacienții cu cancer pulmonar și risc anestezico-chirurgical avansat care sunt, tradițional, tratați doar prin chimioterapie sau radioterapie. A fost demonstrat că pentru categorii bine definite de pacienți, tratamentul chirurgical este fezabil, cu rezultate postoperatorii și pronostic de supraviețuire la doi ani după intervenție semnificativ mai bun decât în cazul abordării tradiționale. Pentru identificarea pacienților eligibili pentru tratamentul chirurgical din rândul celor cu risc anestezico-chirurgical sporit s-au stabilit și parametrizat factori specifici de risc. Totodată, s-au elaborat și testat modele predictive a mortalității perioperatorii, bazate pe scoruri integrate de gravitate. A fost elaborată o strategie de conduită perioperatorie, ce include elemente de preabilitare, reabilitare postoperatorie accelerată, antifibrinoliză intraoperatorie și bloc analgezic serat anterior care, prin efect sinergic, cresc rezistența organismului la stresul operator și facilitează revenirea la homeostazie.

Problema științifică importantă soluționată în teză

Abordarea conceptuală nouă a eligibilității și conduitei perioperatorii a pacientului cu cancer pulmonar și risc anestezico-chirurgical avansat a permis extinderea criteriilor de operabilitate pentru unele categorii de pacienți considerați anterior neoperabili. Modelele matematice de predicție a riscului mortalității postoperatorii, bazate pe scoruri complexe de gravitate (Th-RCRI, Charlson, MET și ASA) și amploarea rezecției pulmonare planificate permit propunerea unei opțiuni rezonabile de tratament (chirurgical sau nechirurgical). Pacienții cu cancer pulmonar și risc anestezico-chirurgical avansat, operați în baza criteriilor extinse de operabilitate elaborate, gestionați perioperator cu aplicarea elementelor de preabilitare și reabilitare postoperatorie accelerată, cresc semnificativ speranța la viață, comparativ cu conduita tradițională.

Semnificația teoretică

Lucrarea oferă o sinteză critică de literatură referitoare la elementele de reabilitare postoperatorie accelerată care, în adaptarea autorului la chirurgia toracică oncologică a permis identificarea categoriilor de pacienți eligibili pentru intervenție din rândul celor care anterior erau considerați neeligibili. Lucrarea asigură un suport teoretic, metodologic și practic referitor la evaluarea preoperatorie, programele individualizate de preabilitare, reabilitare postoperatorie accelerată, asistență intra și postoperatorie a pacientului cu cancer bronho-pulmonar cu risc anestezico-chirurgical sporit. care permit creșterea ratei de supraviețuire.

Valoarea aplicativă a lucrării

Abordarea inovativă propusă permite extinderea criteriilor de operabilitate a pacienților cu cancer bronho-pulmonar și risc anestezico-chirurgical sporit. Astfel, o parte suplimentară de pacienți pot să beneficieze de tratament chirurgical al canceru-

lui bronho-pulmonar cu rezultate clinice semnificativ mai bune în sensul ratei de supraviețuire și speranței la viață. Rezultatele cercetării oferă recomandări practice simple pentru medicii chirurghi, anesteziologi, reanimatologi în evaluarea și stratificarea riscurilor, tipurile de preabilitare și pregătire preoperatorie a pacientului chirurgical electiv. Practicarea blocului de plan serat anterior în intervențiile chirurgicale toracice reduce intensitatea durerii postoperatorii și ameliorează parametrii ventilatorii. Reducerea sângerării intraoperatorii prin administrarea sistematică a acidului tranexamic contribuie la accelerarea revenirii la homeostazie a pacientului după intervenția chirurgicală.

Implementarea rezultatelor în practică

Rezultatele cercetărilor au fost implementate în practica clinică curentă în secția de chirurgie toracică a Institutului de Medicină Urgentă, Chișinău, Republica Moldova (Anexele nr.01-02).

Aprobarea lucrării

Principalele postulate ale tezei au fost raportate și discutate la:

- Congresul Național de Oncologie (Poiana Brașov, România; 2023);
- Congresul Național de Chirurgie (Eforie-Nord, România; 24-27 mai 2023);
- Congresul Național de Chirurgie (Eforie-Nord, România; 24-27 mai 2023);
- The 30th Annual Congress of the World Society of Cardio-Vascular and Thoracic Surgeons (Sankt Petersburg, Russia; 2022);
- Congresul Național de Chirurgie (Sinaia, România; 8-11 iunie 2022);
- Al XIII-lea Congres al Asociației Chirurgilor „Nicolae Anestiadi” și al III-lea Congres al Societății de Endoscopie, Chirurgie Miniminvazivă și Ultrasonografie „V.M.Guțu” din Republica Moldova (Chișinău; 18-20 septembrie 2019).
- 3rd edition of the International Exhibition of Innovation and Technology Transfer EXCELLENT IDEA (Chișinău; 20-22 septembrie 2024).
- The 16th Edition of EUROINVENT – European Exhibition of Creativity and Innovation (Iași; 6-8 iunie 2024)

Rezultatele studiului au fost discutate și aprobate în cadrul ședinței Catedrei de Chirurgie nr.1 „Nicolae Anestiadi”, USMF „Nicolae Testemițanu” (proces verbal nr.10 din 02.05.2024); ședinței Seminarului Științific de Profil – 321.13. Chirurgie; 321.14. Chirurgie pediatrică; 321.22. Urologie și andrologie, USMF „Nicolae Testemițanu” (la SȘP din 26.06.2024).

Publicații la tema tezei

Materialele de bază ale tezei au fost publicate în 24 lucrări științifice, inclusiv o monografie, 4 articole în reviste internaționale, 2 articole în reviste de peste hotare indexate, 3 articole în reviste indexate la nivel național, 12 rezumate publicate în culegerile de lucrări la evenimente științifice; 2 obiecte de proprietate intelectuală, prezentări și comunicări orale la diverse evenimente științifice internaționale (2 în țară și 5 peste hotare).

Sumarul compartimentelor tezei

Textul tezei este expus pe 197 pagini text de bază, procesate la calculator, fiind constituit din lista abrevierilor, introducere, 7 capitole, concluzii generale, recomandări practice, bibliografia din 310 de surse și 7 anexe. Materialul ilustrativ include 48 de tabele, 53 de figuri.

Cuvinte cheie

Cancer bronho-pulmonar, risc anestezico-chirurgical, bloc ecoghidat de plan fascial, preabilitare, criterii extinse de operabilitate, protocoale de reabilitare accelerată, rată de supraviețuire.

CONȚINUTUL TEZEI

1. TRATAMENTUL CHIRURGICAL AL CANCERULUI BRONHOPULMONAR LA PACIENȚII CU RISC ANESTEZICO-CHIRURGICAL AVANSAT ÎN CADRUL ABORDĂRII MULTIMODALE A CONDUITEI PERIOPERATORII

În acest capitol se prezintă sub formă de sinteză analiza critică a literaturii științifice recente și relevante referitoare la tratamentul chirurgical al cancerului bronhopulmonar, inclusiv la pacienții cu risc anestezico-chirurgical avansat. Capitolul este structurat în 5 secțiuni. Prima secțiune trece în revistă epidemiologia cancerului bronhopulmonar, bazată pe datele platformei internaționale GLOBOCAN, dar și pe evidențele interne ale Republicii Moldova. Sunt menționate problemele diagnosticului tardiv, speranței reduse de supraviețuire, eficiența limitată a tratamentelor radioterapeutice sau chimioterapeutice, singure sau în combinație. Totodată, se constată o proporție extrem de redusă a pacienților care beneficiază, în general, de tratament chirurgical al cancerului bronhopulmonar. Aspectele pur chirurgicale de abordare sunt prezentate în secțiunea a doua a capitolului, unde sunt discutate criteriile de operabilitate, indicațiile și contraindicațiile tratamentului chirurgical. Abordarea modernă, bazată pe noul concept de preabilitare a pacienților fragili, în intenția de a le crește rezerva biologică preoperatorie și capacitatea de a suporta stresul operator, este descrisă în secțiunea trei a capitolului. Incluziunea preabilitării în programe de tip ERAS a fost asociată cu reducerea morbidității și mortalității postoperatorii, a duratelor și costurilor de spitalizare, însă, în mod variabil, în funcție de domeniul chirurgiei și de experiența clinicii de chirurgie, care a adoptat o asemenea abordare. Ultimile două subcapitole (patru și cinci) ale capitolului se referă la asistența anestezică și perioperatorie a pacientului beneficiar de intervenții pe cutia toracică, inclusiv, oncologice. Noile tehnologii, bazate pe administrarea ecoghidată de anestezice locale cu sau fără adjuvanți, permite efectuarea blocurilor analgezice a nervilor senzitivi, care trec prin planurile interfasciale musculare. Pe lângă o analgezie postoperatorie remarcabilă, aceste tehnologii asigură o recuperare postoperatorie accelerată. În sumarul capitolului 1, există numeroase aspecte nestudiate sau, cu date contradictorii, raportate în literatură, care necesită a fi clarificate, iar abordarea chirurgicală a pacientului cu cancer bronhopulmonar și risc anestezico-chirurgical avansat reconceptualizată.

2. MATERIALE ȘI METODE DE CERCETARE

2.1. Designul studiului

Cercetările din cadrul tezei au testat o nouă abordare perioperatorie multimodală, elaborată pentru pacienții cu cancer bronho-pulmonar și risc anestezico-chirurgical avansat, care să permită extinderea criteriilor de operabilitate pentru creșterea speranței de viață și reducerea complicațiilor postoperatorii. Din această perspectivă, lucrarea constă din 2 studii de bază: 1) primul studiu, experimental, de tip prospectiv, descriptiv-analitic, de cohortă, a fost efectuat în secția de chirurgie toracică (Institutul de Medicină

Urgentă), parte componentă a Clinicii chirurgicale a Catedrei de chirurgie nr.1 „Nicolae Anestiadi”, USMF „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova în perioada anilor 2016-2024; 2) al doilea – de tip retrospectiv, descriptiv-analitic, de cohortă, a fost efectuat pe baza fișelor de evidență, datele fiind extrase din arhiva Institutului Oncologic din Republica Moldova. Colectarea datelor a fost efectuată pe durata anului 2022 și a inclus cazurile clinice eligibile, conform criteriilor de includere și excludere prestabilite, tratate și monitorizate în perioada anilor 2013-2020.

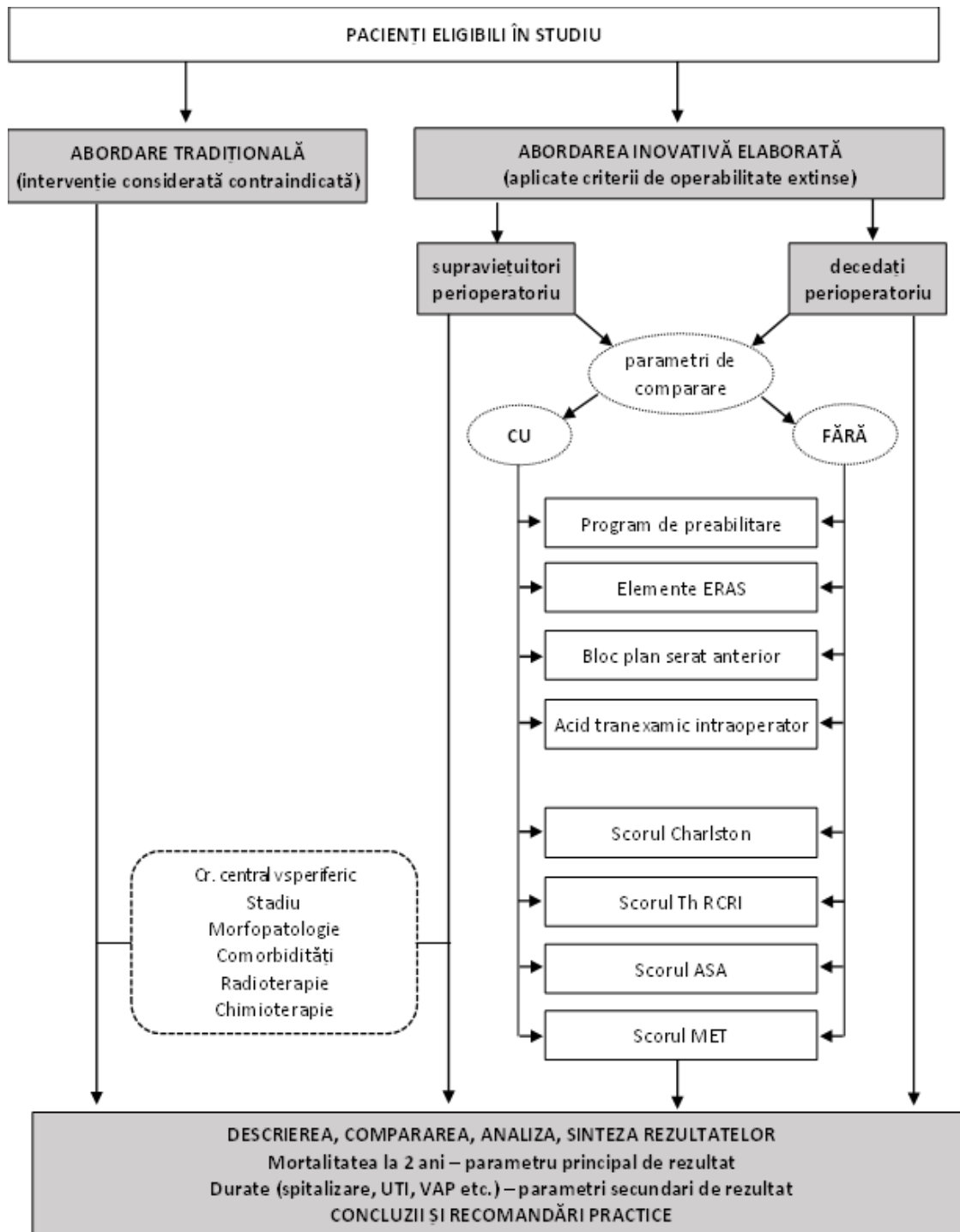


Figura 1. Design-ul general al cercetărilor din cadrul tezei

Ipoteza principală de cercetare își are fundamentarea în constatările făcute din sinteza critică de literatură. În plan particular, în prezenta lucrare a fost testată influența asupra ra-

tei de supraviețuire și duratei de supraviețuire a abordării inovative elaborate, comparativ cu abordarea tradițională, la pacienții cu cancer pulmonar și risc anestezico-chirurgical avansat. Nemijlocit, abordarea inovativă a constat în aplicarea unor elemente tip ERAS (combaterea subnutriției, corecția anemiei preoperatorii, evitarea hipotermiei incidentale în sala de operații, preabilitarea multidimensională preoperatorie, tratamentul multimodal al durerii, utilizarea intraoperatorie a antifibrinolicilor etc.), precum și aplicarea unor tehnici noi de anestezie (ex., blocurile ecoghidate de planuri fasciale) și de chirurgie propriu-zisă (de ex., tipul nou de sutură de etanșezare bronșică propusă).

Așadar, criteriile de înrolare în studiu au fost: 1) pacienți adulți (peste 18 ani); 2) cancer bronho-pulmonar în stadiul I-IIIa; 3) diagnostic preoperator confirmat la examenul anatomo-patologic; 4) pacienți cu risc anestezic preoperator ASA II-III; 5) pacienți neoperați anterior de cancer bronho-pulmonar; 6) acceptul participării pacientului în proiectul de cercetare. Criteriile de excludere din studiu au fost: 1) pacienți cu cancer bronho-pulmonar în stadiul IIIb-IV; 2) metastazele altor tipuri de tumori în plămâni; 3) risc anestezic preoperator ASA I și ASA IV, V; 4) pacienți cu intervenții chirurgicale pe cord și vasele magistrale în antecedente; 5) pacienți operați anterior de cancer bronho-pulmonar; 6) lipsa examenului anatomo-patologic preoperator; 7) pacienți cu tulburări cognitive preoperatorii; 8) pacienți care fac abuz de alcool sau consumatori de droguri; 9) pacienți care au refuzat participarea în proiectul de cercetare.

Designul propus și realizat al cercetărilor din cadrul tezei este prezentat în figura 1.

În cele din urmă, pentru a concluziona despre fezabilitatea extinderii criteriilor de operabilitate a cancerului bronho-pulmonar, abordării inovative multimodale a perioadei perioperatorii asupra ratei de supraviețuire la 2 ani și a duratei medii de supraviețuire, s-au comparat acești parametri principali de rezultat între voletul retrospectiv (abordat tradițional, pacienți neoperați) și seria de pacienți supraviețuitori din voletul prospectiv (figura 1).

2.2. Evaluarea preoperatorie și stratificarea riscurilor anestezico-chirurgicale

Evaluarea respiratorie preoperatorie este bazată pe 3 elemente de bază: (1) biomecanica respiratorie; (2) funcția propriu-zisă a parenchimului pulmonar; (3) rezerva funcțională cardiopulmonară. Ghidurile curente de evaluare preoperatorie a funcției respiratorii consideră cele mai valizi parametri de evaluare respiratorie preoperatorie FEV1, DLCO (capacitatea de difuzie pulmonară a monoxidului de carbon) și VO_{2max} (consumul maximal de oxigen). Ulterior, în funcție de volumul de rezeție estimat a fi efectuat, se estimează rezectabilitatea funcțională în baza a 2 parametri derivați de aici: ppoFEV1 și ppoDLCO, adică, valorile postoperatorii teoretice, estimate din valorile reale preoperatorii ale pacientului, din care se scad acele volume, care sunt asigurate, ipotetic, de volumul de țesut pulmonar care urmează a fi înlăturat [1, 2, 3].

Indicele de Risc Goldman (IRG) este unul dintre primele scoruri de risc pentru complicații de origine cardiacă elaborate și care a cunoscut o largă răspândire în majoritatea domeniilor chirurgiei, anesteziei și terapiei intensive. Drept rezultat, a fost creat un scor format din nouă criterii, cărora le era atribuit un punctaj anume, în caz că erau pozitive (tabelul 1). /DE SCOS – galben/

Indicele de Risc Cardiac Revizuit (RCRI) evaluează șase variabile independente, asociate cu creșterea riscului cardiac. Acești factori clinici de risc includ: chirurgia cu risc crescut, boala cardiacă ischemică, istoricul de insuficiență cardiacă congestivă, istoricul de

boli cerebrovasculare, diabetul insulino-dependent și creatinina serică preoperatorie de peste 2 mg/dL (sau peste 177 μmol/L) Indicele de Risc Cardiac Revizuit (RCRI) a fost dezvoltat ca instrument de stratificare a riscului pentru pacienții care urmează intervenții chirurgicale non-cardiace; cu toate acestea, dezvoltarea și validarea lui au inclus un număr relativ mic de pacienți supuși chirurgiei toracice [5, 6]. O recalibrare a RCRI propusă de Brunelli și coautorii [7], cunoscută sub numele de *Indicele de Risc Cardiac Revizuit Toracic* (ThRCRI), a apărut ca un instrument pentru a prezice complicațiile cardiovasculare postoperatorii în cazul pacienților care beneficiază de rezecții pulmonare. Componentele individuale ale ThRCRI (pneumectomie, boala cronică renală și boala cardiovasculară) sunt cunoscute ca fiind asociate cu un risc crescut de mortalitate în populația generală [16]. Indicele ThRCRI, pacienții sunt clasificați în 4 grupe de risc ThRCRI, în funcție de punctajul acumulat: A (scor de risc de 0), B (scor de risc de 1 la 1,5), C (scor de risc de 2 la 2,5) și D (scor de risc mai mare de 2,5). [8]

Tabelul 1. **Indicele de risk Goldman**

Criterii		Punctaj		
Istoricul				
Infarct miocardic acut în ultimile 6 luni		10		
Vârsta de 70 ani și peste		5		
Examinarea fizică				
Deprimarea venei jugulare sau S3		11		
Stenoza aortică considerabilă		3		
Electrocardiograma				
Alt ritm decât cel sinusal cu sau fără complexe premature pe ultimul ECG		7		
5 complexe ventriculare premature/min înainte de intervenția chirurgicală		7		
Alți factori				
Stare fizică generală slabă		3		
Intervenție chirurgicală intraperitoneală, intratoracică sau aortală		3		
Intervenție de urgență		4		
Total, puncte		53		
Probabilitatea complicațiilor ce pun în risc viața în baza punctelor CRI				
Clasa	Puncte	Complicații minore sau absente	Probabilitatea complicațiilor	Moartea subită cardiacă
I	0-5	99%	0,7%	0,2%
II	6-12	93%	5%	2%
III	13-25	86%	11%	2%
IV	> 26	22%	22%	56%

2.3. Descrierea tehnicilor chirurgicale aplicate prin prisma cazurilor clinice relevante

Pneumectomia pe dreapta. Sub protecția anesteziei generale, pacientul poziționat în decubit dorsal. Toracotomie antero-laterală pe dreapta prin spațiul intercostal IV. La revizie se determină lobul superior al plămânului, aderat de peretele toracic și mediastin, cu concreștere în coloana vertebrală. În regiunea segmentului S1 se determină o formațiune de volum dură la palpare, plată, imobilă, de 1×2cm. De asemenea, se determină o formațiune plată și alungită pe traiectul scizurii interlobare oblice. Pe pleura mediastinală se determină multiple formațiuni nodulare, pe pleura viscerală multipli noduli pe lobi superior, mediu și cel inferior al plămânului, pe diaphragm – multipli noduli de diferite dimensiuni.

A fost luată decizia în favoarea pneumonectomiei cu limfodisecție extinsă. S-a efectuat prepararea elementelor hilului pulmonar drept, ligaturarea venei superioare și inferioare, precum și ligaturarea periferiilor. Sutura și secționarea acestora. Prepararea arterei pulmonare, suturarea și secționarea, inclusive a periferiilor. S-a efectuat pneumonectomie vasculară cu hemostază stabilă. La prepararea bronhiei principale se determină concreștere în peretele esofagului, cu implicarea nervului vag. Limfodisecție extinsă cu înlăturarea ganglionilor limfatici de pe esofag, bronhia principală dreaptă și la bifurcacia traheii (grupurile ganglionare 8, 10 și 7). S-a efectuat vagotomie din cauza implicării procesului tumoral ganglionar în nervul vag. Aplicarea sondei nazo-gastrice pentru supraveghere postoperatorie a esofagului. Clamparea bronhiei principale drepte, secționarea pe etape și suturarea ei în 2 straturi cu sutură continuă (Brevet de inovator nr. 6185). Hemostază și aerostază stabile, efectuarea pneumonectomiei. Peurizarea bontului bronhiei principale cu pleura mediastinală. Dren de silicon de 30 Fr cu orientare spre domul pleural drept. Ablația termică a nodulilor metastatici pe pleura mediastinală și pe diafragm. Fixarea drenului, toracografie pe straturi anatomiche. Pansament aseptice. Drenul conectat la sistemul Bulau. Pierderea sangvină intraoperatorie a constituit cca 400 ml.

Pneumonectomia pe stânga. Sub protecția anesteziei generale, pacientul poziționat în decubit ventral. Toracotomie postero-laterală stângă cu incizare pe straturi anatomiche și hemostază pe parcurs. Pătrunderea în cavitatea pleurală stângă prin spațiul intercostal VII. La revizie se determină o formațiune de volum în proiecția bronhiei centrale, cu concreștere în peretele arterei centrale stângi și venei pulmonare superioare, ganglioni limfatici parahilari și bifurcationali (grupurile 10 și 7), măriți în volum și duri la palpare, focare metastatice în lobul superior și inferior al plămânului, o regiune cu conglomerati de noduli pe diafragm. S-a luat decizia pentru pneumonectomie. S-a secționat ligamentul pulmonary cu prepararea elementelor hilului pulmonar pe stânga și limfodisecția grupurilor ganglionare 7, 10, 4L, 5 și 6 mediastinale pe parcurs. Prepararea periferiile elementelor centrale ale hilului pulmonar stâng, mobilizarea nervului vag stâng de la formațiunea de volum, ligaturarea venei inferioare centrale, cu ligaturarea periferică ulterioară și suturarea segmentului central cu secționare. S-a ligaturat vena superioară central, ulterior s-a ligaturat periferic, suturare central și secționare. S-a ligaturat artera pulmonară central, cu ligaturarea periferiilor, și suturată central, cu ulterioara secționare. S-a efectuat pneumonectomie vasculară cu verificarea hemostazei. Prepararea bronhiei centrale a pulmonului stâng și clamparea și secționarea acesteia pe etape, cu suturarea în 2 planuri cu sutură continuă (Brevet de inovator nr. 6185) și prelucrarea bontului cu soluție de betadină. Pneumonectomie cu pleurizarea ulterioară a bontului bronhiei principale stângi. Verificarea hemostazei și aerostazei. Aplicarea drenului de silicon de 28 Fr în torace, cu orientare spre domul pleural stâng. Fixarea drenului. Ablația termică a conglomeratului de noduli pe suprafața pleurală a diafragmei. Toracografie pe straturi anatomiche. Pierderea sangvină intraoperatorie a constiut cca 400 ml.

Pneumonectomia transpericardiacă pe stânga. Sub protecția anesteziei generale, s-a plasat pacienta în decubit ventral. Toracotomie postero-laterală pe stânga pe straturi, cu hemostază pe parcurs. În cavitatea pleurală care se depistează multiple aderențe pleuro-pulmonare diafragmale și mediastinale. S-a efectuat pneumoliza, cu dificultăți tehnice. La revizie se determină o tumoră centrală, anterior de artera pulmonară pe stânga, de aproximativ 3×3 cm, dură la palpare, imobilă, formă neregulată. De asemenea, se detertmină și 2 metastaze în pulmon de 2 și 3 mm. Prepararea hilului pulmonar cu evidențierea și mobili-

zarea arterei, venei și bronhiei pe stânga. S-a ligaturat, central și periferic, artera și vena pulmonară și s-a secționat. Prepararea, clamparea și sectionarea bronhului cu aplicarea suturilor în 2 straturi. Aplicarea unui dren (28 Fr) în cavitatea pleurală cu orientare spre domul pleural. Fixarea acestuia și verificarea la hemostază, aerostază și corpi străini. Toracografie pe straturi anatomice. Hemoragie intraoperatorie estimată la 1600 ml.

Pneumonectomia transpericardiacă pe dreapta. Sub protecția anesteziei generale, poziția pacientului în decubit dorsal. Toracotomie antero-laterală pe dreapta cu hemostază pe parcurs. S-a pătruns în cavitatea pleurală pe dreapta prin spațiul intercostal IV. La revizie, lobul mediu și superior aderați de pleura parietală, pneumoliză cu hemostază. La revizie ulterioară se determină un proces tumoral dur la palpate, imobil, neregulat, situat central între confluența venei *azygos* cu vena cavă superioară, bronhiei principale drepte, arterei pulmonare drepte și venei pulmonare superioare pe dreapta. Cu dificultăți tehnice s-a reușit prepararea elementelor hilului pulmonar pe dreapta, s-a ligaturat central ambele vene pulmonare, s-au ligaturat periferiile prelucrate, până la porțiunile segmentare ale acestora. S-au suturat și s-au secționat cu hemostază stabilă. Ligaturarea arterei pulmonare pe dreapta, cu suturare și secționare ulterioară. Hemostază stabilă. Prepararea bronhiei și separarea acesteia de procesul tumoral, în care era cuprinsă și vena *azygos*. S-a clamat și s-a suturat cu sutură continuă în 2 straturi cu obținerea aerostazei stabile. Peurizarea bontului bronșic drept cu țesut adipos pretimic și cu glanda timică. Controlul la aerostază și hemostază. Aplicarea unui dren de silicon de 30 Fr, cu orientare spre domul pleural drept. Fixarea acestuia, toracografie pe straturi anatomice. Hemoragia intraoperatorie a constituit aproximativ 1200 ml.

Lobectomia superioară pe dreapta. Sub protecția anesteziei generale, pacientul a fost plasat în decubit dorsal. Toracotomie antero-laterală pe dreapta cu asigurarea hemostazei. S-a pătruns în cavitatea pleurală prin spațiul intercostal IV. La revizie, în cavitatea pleurală se determină o formațiune de volum de 1×1 cm în S3, imobilă, dură la palpate; aderențe pleuro-pulmonare la nivelul lobului superior, pneumoliză ulterioară. Este prezentă limfadenopatie mediastinală. Mobilizarea și prepararea elementelor lobului superior a pulmonului drept. Ligaturarea, suturarea și secționarea venelor și arterelor lobului superior. Prepararea bronhului lobului superior, clamparea și suturarea în 2 rânduri cu pleurizarea bontului bronșic. Secționarea ligamentului pulmonar. Verificarea la hemostază și aerostază. Aplicarea a două drenuri în cavitatea pleurală dreaptă, cu orientarea tuburilor spre domul pleural drept. Fixarea acestora și toracografie pe straturi anatomice. S-a conectat drenul la sistemul Bulau. Hemoragia intraoperatorie estimată la 300 ml.

Bilobectomia superioară pe dreapta. Sub protecția anesteziei generale, s-a efectuat toracotomie antero-laterală pe dreapta pe straturi, cu realizarea hemostazei. S-a pătruns în cavitatea pleurală pe dreapta. La revizie, în scizura interlobară a lobului superior și mediu, în proximitate de hilul pulmonar, se determină o formațiune de volum, dură la palpate, imobilă. S-a luat decizia de a efectua bilobectomie pulmonară superioară pe dreapta. S-au preparat minutios venele și arterele periferice și centrale a lobului superior și mediu, care s-au ligaturat și secționat. S-au preparat bronhiile principale ale lobului superior și mediu. S-au clamat, suturat și secționat după tehnica Sweet. S-a obținut hemostază și aerostază stabile. S-au aplicat 2 tuburi de dren de 28 Fr și 26 Fr în intrapleural, cu orientare spre domul pleural. Drenurile fixate, toracografie pe straturi anatomice. Conectarea drenurilor la sistemul Bulau. Hemoragie intraoperatorie estimată cca 1000 ml.

Lobectomia medie. Sub protecția anesteziei generale, pacientul plasat în decubit dorsal. S-a efectuat toracotomie antero-laterală pe dreapta, pe straturi anatomice, cu respectarea hemostazei. S-a pătruns în spațiul intercostal IV. La revizie, se determină o formațiune de volum în lobul mediu. S-a luat decizia pentru lobectomie medie. S-au preparat elementele hilului cu delimitarea lobului din scizura oblică și orizontală. S-au preparat elementele vasculare și bronhul lobului mediu. S-au ligaturat și secționat elementele hilului lobului mediu. S-a verificat la hemostază și aerostază. S-a aplicat un tub de dren de 24 Fr, cu orientare spre domul pleural drept. Fixarea drenului și toracografie pe straturi. S-a conectat drenul la sistemul Bulau. Hemoragie intraoperatorie cca 150 ml.

Lobectomia inferioară pe dreapta. Sub protecția anesteziei generale, pacientul a fost plasat în decubit dorsal. Toracotomie antero-laterală pe dreapta în spațiul intercostal V, cu incizie pe straturi anatomice, cu realizarea hemostazei. La revizie se determină pleura viscerală îngroșată. Multiple aderențe în regiunea bazală și apicală a pulmonului drept, precum și în mediastin. S-a efectuat pneumoliza și s-a secționat ligamentul pulmonar drept. S-a mobilizat prin scizură până la artera lobului inferior, lobul pulmonar inferior drept. S-au preparat elementele lobului inferior și vena pulmonară inferioară. S-au preparat structurile periferice. S-a efectuat ligaturarea și suturarea pe centru a venei pulmonare inferioare și arterei lobului inferior drept. S-a prelevat ganglionul limfatic de pe suprafața anterioară a bronhiei lobului inferior. S-a clampat bronhia lobului inferior și s-a secționat. S-a suturat în 2 straturi cu sutură continuă. S-a obținut aerostază stabilă. S-a efectuat decorticare pulmonară. S-au aplicat două tuburi de dren de 24 Fr și 28 Fr, cu orientare spre domul pleural drept. Fixarea tuburilor și toracografie pe straturi anatomice. Drenurile s-au conectat la sistemul Bulau. Pierderi sangvine intraoperatorii cca 300 ml.

Lobectomia superioară pe stânga. Sub protecția anesteziei generale, pacientul plasat în decubit dorsal. S-a efectuat toracotomie antero-laterală pe stânga în spațiul intercostal, cu incizare pe straturi, cu realizarea hemostazei pe parcurs. La revizie, s-a determinat o formațiune de volum a lobului superior stâng, cu concreștere în peretele toracic anterior. S-a efectuat pneumoliza și detașarea tumorii de peretele toracic. S-au preparat elementele hilului pulmonar și elementele lobului superior stâng, care s-au suturat și secționat. Bronhul clampat și suturat cu sutură continuă în 2 straturi. S-a efectuat limfodisecție mediastinală pe stânga. S-a efectuat ablația tumorii. S-au introdus 2 tuburi de drenare de 24 Fr și 28 Fr cu orientare spre domul pleural stâng. Fixarea tuburilor și verificarea hemostazei și aerostazei. Toracografie pe straturi anatomice. S-au conectat drenurile la sistemul Bulau. Hemoragie intraoperatorie cca 200 ml.

Lobectomia inferioară pe stânga. Sub protecția anesteziei generale, s-a efectuat prelucrarea și delimitarea câmpului operator. Toracotomie postero-laterală pe stânga, cu incizare pe straturi, cu asigurarea hemostazei. La revizie se determină o formațiune de volum ce se palpează prin scizura interlobară (4×4 cm), fără semne de invazie în lobul superior. Organele cavității pleurale din stânga fără alte particularități. S-a luat decizia pentru lobectomie inferioară. S-a efectuat secționarea ligamentului pulmonar. S-a efectuat mobilizarea elementelor vasculare ale lobului inferior stâng. S-a determinat vena lobului inferior stâng, care s-a preparat împreună cu periferiile sale. S-a ligaturat și s-a secționat. S-a preparat artera lobului inferior stâng, împreună cu periferiile sale. S-a ligaturat, suturat și secționat. S-a determinat bronhia principală a lobului inferior. S-a clampat și secționat prin metoda Sweet. S-a obținut aerostază stabilă. S-a efectuat

limfodisectie a unui lanț de ganglioni paraesofagian, pe stânga. S-a aplicat un tub de dren de 28 Fr în cavitatea pleurală pe stânga, cu orientare spre domul pleural. S-a fixat la piele. S-a verificat hemostaza, aerostaza, reexpansiunea lobului superior. Toracografie pe straturi anatomice. Hemoragie intraoperatorie cca 500 ml.

Tehnica de bronhoplastie modificată pentru rezecțiile pulmonare. Una dintre etapele importante ale rezecțiilor pulmonare este prelucrarea și suturarea bontului bronșic.

Problema dehiscentei de bont bronșic, în urma rezecțiilor pulmonare impune căutarea și dezvoltarea de noi tehnici pentru prelucrarea și închiderea etanșă a lumenului.

În perioada anilor 2016-2019, pacienții care au beneficiat de rezecții pulmonare pentru cancer pulmonar (n=68), la care s-a aplicat tehnica Sweet de bronhoplastie, s-a observat o mortalitate perioperatorie de 2,94% și postoperatorie de 11,76%, cu o incidență a prezenței fistulei bronhopleurale de 10,29% (7/68 pacienți). Dintre aceste 7 cazuri de fistule bronhopleurale, primare au fost în 2 cazuri, iar secundare (apărute >3 săptămâni postoperator) – 5 cazuri. Managementul pacienților cu fistulă bronhopleurală este unul complicat și complex și necesită menținerea îndelungată a tuburilor de dren pleurale, precum și aplicarea lavajului cavității pleurale cu soluții antiseptice, uneori – antibioterapie sistemică conform rezultatelor bacteriologice (cele mai frecvente culturi înregistrate, în așa caz, sunt de *Pseudomonas aeruginosa*).

După obținerea unei cavități pleurale „sterile”, a fost aplicată suturarea secundară a bontului bronșic la 2 pacienți. Închiderea spontană a fistulei bronhopleurale a fost înregistrată la 1 pacient, care a urmat același management (antibioterapie sistemică + lavaj pleural).

Din anul 2019 și până în 2023, când a fost finalizată colectarea datelor pentru teză, a fost aplicată tehnica de bronhoplastie modificată, descrisă detaliat în continuare. În total, s-au înregistrat 3 cazuri de fistulă bronhopleurală, toate fiind secundare (apărute după 3 săptămâni de la intervenție). Reintervenții pentru bronhoplastie au suportat 2 pacienți.

Tehnica proprie elaborată de suturare și etanșezare a bontului bronșic este următoarea. Pacientul, intubat orotraheal, poziționat corespunzător (decubit ventral, dorsal sau lateral, pe dreapta sau stânga), în funcție de tipul accesului chirurgical planificat. Se efectuează prepararea și prelucrarea bontului bronșic prin clamparea distală a acestuia. Pentru aplicarea suturilor, a fost utilizat fir de sutură *Covidien GM323 BIOSYN Suture, Taper Point, Undyed, 30", Needle V-20, 1/2 Circle, Size 2-0, Violet*. Prima sutură se aplică la 5 mm de la pensa de clampare, se efectuează 3-4 noduri. Unul dintre fire rămâne suspendat, iar cu celălalt se continuă suturarea bontului bronșic. Treptat, cu ajutorul bisturiului, se deschide lumenul bronhial, iar cu ajutorul aspiratorului se aspiră secrețiile endobronhiale. Marginile se prelucrează, periodic, cu soluție de betadină. Sutura se aplică transfixiant continuu, în 3 pași, iar firul de ancorare trece peste marginea bontului bronșic. Ultima sutură a primului rând este aplicată în așa mod, încât să nu depășească grosimea peretelui bronhial; al doilea rând de întoarcere se aplică la o distanță de 6-7 mm de marginea bontului, iar cu acul se trece prin mijlocul distanței dintre punctele de sutură precedente. Astfel, prin sutura de întoarcere, se formează la marginea bontului bronșic un „X” cu fiecare pas (figura 2.6).

Durata procedurii de suturare este de 5-15 minute, în funcție de tipul de rezecție și complexitatea cazului. Această metodă a fost aplicată la 117 pacienți: dintre acestea 41 pneumonectomii, 76 lobectomii – majoritatea pacienților operați pentru cancer pulmo-

nar, tumori pulmonare benigne (fibroleiomeiom, n=1; boala bronșiectatică, n=6), fără cazuri de dehiscență înregistrate în primele 3 săptămâni după intervenție

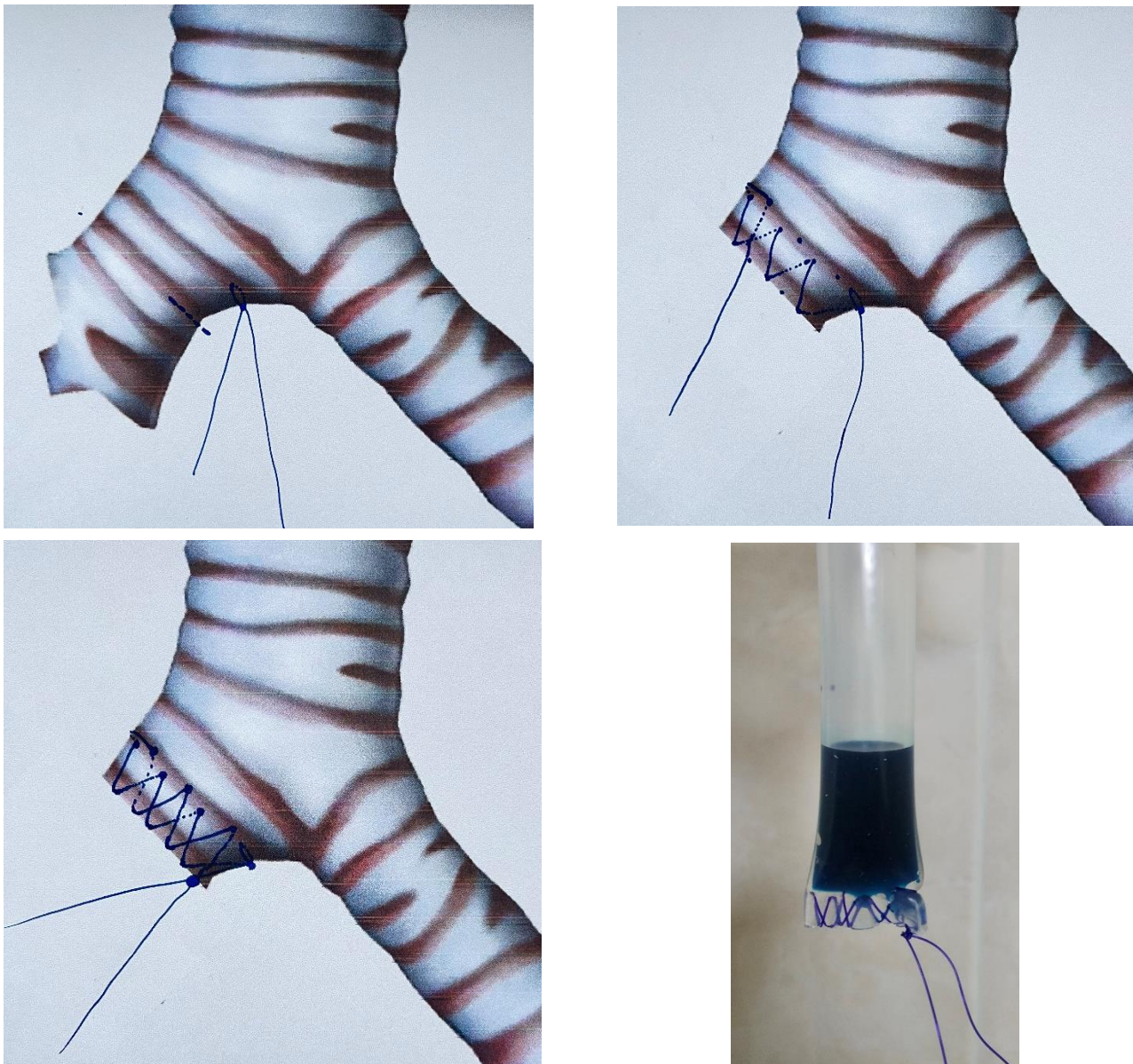


Figura 2. **Sutura bronhială continuă de elaborare proprie** (imagine schematică și fotografia testului de etanșietate): A – aplicarea primei suturi; B – aplicarea primului rând de suturi; C – închiderea completă a bontului bronșic. D – demonstrarea asigurării etanșietății de către sutura elaborată

Abordarea (sutura și ligaturarea) transpericardică a venei pulmonare. Una dintre situațiile dificile în care este necesară o prelucrare minuțioasă a venelor pulmonare este atunci, când vena pulmonară abordată este foarte scurtă sau procesul tumoral ce implică segmentul afectat nu oferă margini de siguranță oncologică. Prepararea transpericardică a venei pulmonare cu ligaturarea și suturarea acesteia permite prevenirea unui accident vascular. Metoda constă în următoarele: În funcție de vena pulmonară abordată precum și de mobilitatea acesteia are loc prepararea minuțioasă transpericardică. După expunerea circulară a acesteia are loc suturarea prin aplicarea 2 suturi transfixiant prin venă (lumenul acesteia fiind împărțit în 3 planuri de înălțime egală), iar a 3-a circular în

jurul venei, firele fiind perpendicular pe vena și paralele între ele. Ligaturarea firelor cu formarea după posibilitate a unei punți de câțiva mm și ligaturarea circulară repetată cu aplicarea nodurilor. Pentru efectuarea acestei metode se utilizează fir de sutură Covidien VP523 – SUTURE, SURGIPRO-II, BLUE, 2/0, 36", V-20, 36/BX. Durata procedurii este de 7-20 minute în funcție de tipul de rezecție și complexitatea cazului. Implementarea acestei metode a permis crearea unui bont vascular venos sigur fără incidente de dehiscență pe parcursul perioadei postoperatorii. În total pe parcursul perioadei 2016-2024 metoda a fost aplicată la 5 pacienți operați pentru cancer pulmonar.

2.4. Asistența anestezică și terapia intensivă perioperatorie

Intervențiile chirurgicale au fost efectuate cu anestezie generală cu pivot inhalator, cu ventilare pulmonară artificială controlată (cu intubare oro-traheală neselectivă). Inducția (componentul hipnotic) a fost efectuată cu soluție propofol, bolus – 10-15 mg/kg, urmat de o perfuzie continuă de 5-7 mg/kg/oră, ajustată după profunzimea anesteziei (FCC, TAS). Componentul analgezic a fost asigurat prin administrarea intravenoasă de soluție fentanil 0,03 mcg/kg la inducție, urmat de o perfuzare continuă de menținere în doză de 0,01-0,02 mcg/kg, ajustat în funcție de frecvența cardiacă și presiunea arterială a pacientului, precum și a dozei unice de ketamină de 30-50 mg intravenos. Releul opioid pentru asigurarea analgeziei intraoperatorii a constat în administrarea a 10 mg de morfină intravenos bolus în administrare lentă. Miorelaxarea chirurgicală a fost realizată prin administrarea de soluție atracurium (0,8-1 mg/kg). Componentul inhalator a fost menținut cu Sevofluran, concentrație de 1,0-1,3 MAC, ajustat în funcție de frecvența cardiacă și presiunea arterială a pacientului. Postoperator, pacienții au fost transferați pentru trezire și suportul temporar al funcțiilor vitale în Unitatea de terapie intensivă la ventilare pulmonară artificială. După trezire și revenire sigură la autonomie respiratorie, pacienții au fost extubați și au continuat respirația de sine stătătoare fiind asigurați cu un flux suplimentar de O₂ pe masca facială.

2.5. Tehnica efectuării blocurilor interfasciale toracice ecoghidate

Administrarea interfascială de anestezice locale în diferite volume și concentrații, cu sau fără adjuvanți, a început să fie practică abia în ultimii 20 de ani, datorită dezvoltării tehnologiilor de ultrasonografie, algoritmilor de formare a imaginii și a posibilității de vizualizare fină a țesutului muscular, fasciilor, nervilor.

Blocurile ecoghidate interfasciale la nivel toracic au fost efectuate de medicul anesteziolog în cadrul asistenței anestezice și celei perioperatorii, în conformitate cu tehnicile profesionale uzuale standardizate, descrise (<https://www.nysora.com/pectoralis-serratus-plane-blocks/>). Drept anestezic local a fost utilizată lidocaina 0,2% în volum de 10-20 ml. Dozele anestezicelor locale în blocurile de planuri interfasciale toracice: lidocaină sau ropivacaină cu concentrația 0,2% (20 mg/ml). Volumul: 0,2-0,4 ml/kg (extreme 10-30 ml sau 200-600 mg Lidocaină sau Ropivacaină, în total). Datele raportate în literatură referitoare la volumul și concentrația de anestezicului local administrat sunt extrem de diferite. Momentul efectuării blocului: după inducția în anestezie și intubarea traheii, până la incizie.

2.6. Analiza statistică a datelor

Calculul numărului necesar de pacienți s-a efectuat cu ajutorul softului G*Power v. 3.1.9.6 (Franz Faul, Universitatea Kiel, Germania, 1992-2020). Parametrul principal de rezultat al studiului, în baza căruia s-a efectuat calculul numărului necesar de seturi de date

complete, disponibile pentru analiză, este rata supraviețuirii pacienților la 2 ani de zile. Astfel, rata supraviețuirii pacienților bolnavi de cancer pulmonar, care îndeplinesc criteriile de înrolare în studiu (lotul „abordare clasică / neoperabili”, proveniți din Institutul Oncologic) a fost de 30%. Noul model propus de abordare a pacienților respectivi (lotul „abordare inovativă / criterii extinse de operabilitate”) dorește să identifice o diferență de 20% (0,2) în rata de supraviețuire a pacienților la 2 ani, diferență considerată a fi semnificativă din punct de vedere clinic și care presupune asumarea unor riscuri suplimentare rezonabile, date de intervenția chirurgicală propriu-zisă și de perioada perioperatorie.

Așadar, din mediul softului G*Power v.3.1.9.6 au fost selectați următorii parametri de intrare:

- tipul testului: Z (deoarece se precaută diferența dintre două proporții independente);
- calcul monocaudal (deoarece contează doar creșterea ratei de supraviețuire în p1);
- proporția 1 (rata estimată a supraviețuirii la 2 ani în abordarea inovativă): 0,50 (50%);
- proporția 2 (rata constatată a supraviețuirii la 2 ani în abordarea tradițională): 0,30 (20%);
- eroarea tip alfa: 0,05 (5%);
- puterea studiului (1-eroarea beta): 0,80 (80%);
- rata de alocare N2/N1 (lot inovativ vs. lot tradițional): 1:1.

Parametrii de ieșire calculați au fost:

- Z critic (adică, atingerea valorii-prag de semnificație statistică): 1,64;
- mărimea minimă a eșantionului nr.1 (abordare tradițională): 74 de pacienți (seturi de date complete);
- mărimea minimă a eșantionului nr.2 (abordare inovativă): 74 pacienți (seturi de date complete);
- eșantionul total: 148 pacienți (seturi de date complete).

Imaginea grafică a calculului eșantionului de studiu este prezentat în figura 3.

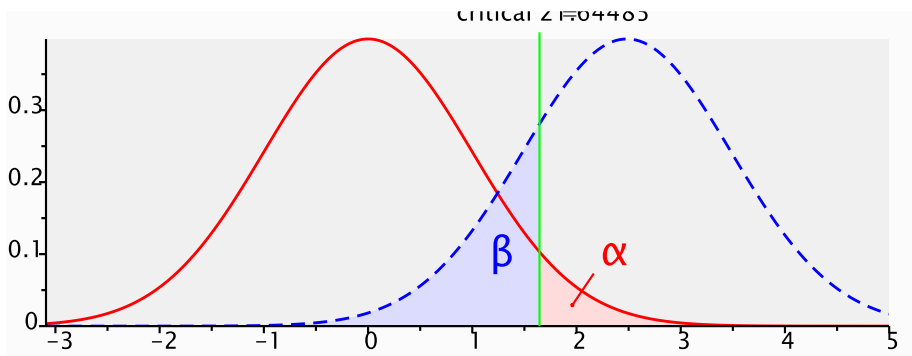


Figura 3. Imaginea grafică a calculului eșantionului necesar de pacienți pentru probarea ipotezei precum că abordarea inovativă (criterii extinse de operabilitate) poate ameliora semnificativ rata de supraviețuire la 2 ani a pacienților cu cancer pulmonar cu anumite caracteristici

Figura 3 prezintă grafic parametrii calculului eșantionului de studiu, necesar pentru probarea sau rejectarea ipotezei principale de cercetare, construite în baza parametrului principal de rezultat: dacă abordarea inovativă proprie elaborată de evaluare preoperatorie și conduită a perioadei perioperatorii, extinderea criteriilor de operabilitate, aplicarea noilor măsuri terapeutice (de ex., administrarea intraoperatorie a

antifibrinolicelor, blocurile de planuri fasciale toracice, evitarea hipotermiei incidentale etc.) și utilizarea unei noi tehnici de suturare crește statistic semnificativ rata de supraviețuire la 2 ani și durata de supraviețuire la 2 ani, comparativ cu pacienții cu aceeași parametri, dar abordați în mod tradițional (fără intervenție chirurgicală). În urma parametrilor setați, s-a obținut valoarea critică a indicatorului „Z” ($z=1,64$). Astfel, toate calculele statistice efectuate au estimat, prin prisma acestei valori critice Z, probabilitățile (p) de confirmare sau de rejectare a ipotezei nule. În baza rezultatelor individuale ale parametrilor evaluați, s-au trasat tendințe, sinteze și raționamente, care au stat la baza concluziilor finale și recomandărilor practice, formulate în consecință.

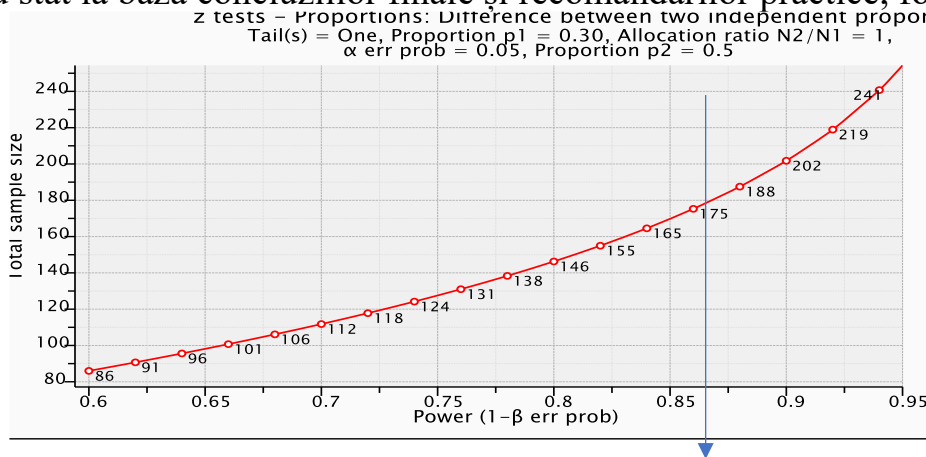


Figura 4. Reprezentarea grafică a relației dintre numărul total de pacienți înrolați și puterea studiului, bazată pe parametri de intrare, introduși pentru calcul în softul G*Power v.3.1.9.6. Calculul este valabil pentru parametrul principal de rezultat (rata supraviețuirii la 2 ani)

Figura 4 reprezintă o modelare grafică a parametrilor studiului în funcție de numărul de pacienți înrolați efectiv în cercetare. Astfel, săgeata indică nr. de 146 de pacienți necesari pentru probarea ipotezei formulate a studiului (corespunzători parametrilor minimi standard: puterii de 80% a studiului, erorii tip alfa de 5%, erorii tip beta de 20%, ratei de alocare a pacienților de 1:1 și proporțiilor presupuse înainte de începere a cercetării de 30% și, respectiv, 50% de supraviețuire la 2 ani). Rezultatele statistice obținute din analiza datelor nemijlocit acumulate în studiu pot fi contrapuse cu figura 4 pentru a da o apreciere veridicității concluziilor formulate.

În rezumarea capitoului de materiale, metode de cercetare și analiză statistică a datelor din cadrul tezei, a fost descrisă ipoteza de cercetare, care a fost fundamentată pe analiza critică a publicațiilor științifice recente din domeniu și, ulterior, s-a elaborat design-ul studiului și metodologia de cercetare. Au fost descrise detaliat evaluarea preoperatorie, identificarea și stratificarea riscurilor specifice în baza scorurilor adaptate la chirurgia toracică. Pentru o prezentare mai aproape de realitate, descrierea intervențiilor chirurgicale efectuate a fost dată prin prisma cazurilor clinice particulare, care cuprind toate tipurile de intervenții pentru cancerul bronhopulmonar. A fost descris protocolul de anestezie, tehnica blocurilor analgezice ecoghidate de planuri fasciale toracice, îngrijirile intraoperatorii și postoperatorii etc.

Datele de tip continuu, aranjate în 2 serii de date cu distribuție Gaussiană, au

fost comparate statistic prin testul t-Student nepereche bicaudal. Rezultatele au fost prezentate sub formă de medie și deviere standard sau, după caz și cu menționare – sub formă de medie și interval de încredere de 95% a mediei (95%CI).

Datele de tip continuu, aranjate în 3 și mai multe serii de date au fost analizate cu ajutorul testului Welch ANOVA pentru varianțe inegale. Diferențele individuale dintre seriile de date au fost analizate prin prisma testului Dunnett T3. În cazul varianțelor egale, a fost aplicat testul ANOVA cu corecția Bartlett.

Pentru datele de tip categorie au fost analizate cu ajutorul tabelelor de contingență. Testele statistice aplicate au fost Fisher exact. Rezultatele au fost exprimate prin valori absolute (relative). În cazul tabelelor de contingență mai mari decât 2×2 linii, testul statistic aplicat a fost χ^2 pentru tendințe lineare (Hantel-Maenzel).

Duratele de timp (zile, ore, minute) au fost exprimate prin prisma curbelor Kaplan-Mayer, iar testele statistice aplicate pentru compararea lor au fost Mantel-Cox (compararea medianelor).

Analiza corelațională dintre datele de tip continuu a fost efectuată prin intermediul testului r (Pearson). Drept corelare strânsă a fost considerată o valoare a lui r (Pearson) $\geq 0,6$; o valoare a lui r (Pearson) $\leq 0,3$ a fost interpretată drept lipsa corelării, iar un r (Pearson) cuprins între 0,3 și 0,6 a fost considerată drept intermediară.

Analiza corelațională dintre datele de tip categorial a fost efectuată prin intermediul testului r (Spearman). Drept corelare strânsă a fost considerată o valoare a lui r (Spearman) $\geq 0,6$; o valoare a lui r (Spearman) $\leq 0,3$ a fost interpretată drept lipsa corelării, iar un r (Spearman) cuprins între 0,3 și 0,6 a fost considerată drept intermediară.

Sensibilitatea și specificitatea modelului predictiv pentru mortalitatea postoperatorie a fost analizată și exprimată prin intermediul curbelor ROC.

Pragul de semnificație statistică a fost considerată valoarea $p < 0,05$.

Așadar, dintre punctele forte ale cercetărilor din cadrul tezei fac parte designul prospectiv al lotului de pacienți operați, numărul suficient de pacienți înrolați, corespunzător calculului eșantionului, similitudinea caracteristicilor pacienților din loturile de comparare, testele statistice adaptate tipului de date, numărului de serii de date, distribuției normale sau nonparametrice a datelor etc.

Dintre factorii potențiali de bias ai studiului fac parte proveniența lotului de referință din înregistrări retrospective, colectate datelor retrospective în altă instituție medicală decât cele prospective, eterogenitatea parametrilor secundari de rezultat și dificultatea de a măsura cu o mai mare exactitate decât cea lunară a duratei de supraviețuire a pacienților.

3. ANALIZA REZULTATELOR ABORDĂRII TERAPEUTICE TRADIȚIONALE LA PACIENȚII CU CANCER BRONHOPULMONAR ȘI RISC ANESTEZICO-CHIRURGICAL AVANSAT

3.1. Caracteristica clinico-paraclinică a pacienților cu cancer bronhopulmonar și risc anestezico-chirurgical avansat

Capitolul dat caracterizează pacienții cu cancer pulmonar, tratați conform abordării terapeutice oncologice tradiționale (radioterapie, chimioterapie, radiochimioterapie, dar fără intervenție chirurgicală), reprezentând, astfel, lotul de referință pentru pacienții care au beneficiat de tratament chirurgical. În acest sens, cazurile clinice necesare au fost co-

lectate din arhiva Institutului Oncologic în perioada 2013-2020; perioada respectivă de timp a inclus momentul de luare la evidență, tratament specializat și follow-up. Caracterizarea lotului colectat a fost efectuată prin prisma următoarelor paradigme (unde paradigmele, conform filosofului Thomas Kuhm, sunt realizări științifice universal recunoscute care, pentru o perioadă, oferă probleme și soluții-model a unei comunități de practicieni): cancerul pulmonar central *vs.* cel periferic, scorul Indexul de Comorbiditate Charlson și stadiul maladiei. În cadrul paradigmelor, au fost comparate, prin prisma statisticii descriptive: simptomatologia, comorbiditățile, investigațiile diagnostice efectuate, condițiile patologice pulmonare, asociate cu maladia de bază, tabloul morfopatologic.

În continuare, sunt prezentate caracteristicile întregului eșantion de referință, după caz – acesta va fi stratificat în funcție de necesitatea comparărilor pe diferite subcategorii. Așadar, tabelul 2 prezintă compararea frecvenței întâlnite a semnelor clinice specifice a pacienților cu cancer pulmonar central *versus* periferic.

Tabelul 2. Compararea frecvenței semnelor clinice caracteristice între pacienții cu cancer central *versus* periferic din lotul retrospectiv

Semne clinice	Cancer pulmonar central (n=145)	Cancer pulmonar periferic (n=55)	p
Astenie	126/145 (86,9%)	50/55 (90,9%)	0,6263
Hemoptizie	53/145 (36,5%)	15/55 (27,2%)	0,2447
Durere toracică	98/145 (67,5%)	38/55 (69,9%)	0,8671
Tuse	124/145 (85,5%)	49/55 (89,0%)	0,6451
Pierdere în greutate	121/145 (83,4%)	49/55 (89,0%)	0,3809
Dispnee	120/145 (83,45%)	43/55 (78,1%)	0,5408

Notă: Test statistic aplicat: Fisher exact

Simptomatologia afectării sistemului respirator este, de obicei nespecifică pentru diferite boli, cancerul pulmonar fiind una dintre ele. Majoritatea absolută dintre pacienții cu cancer pulmonar (cca 8-9 din 10) au prezentat astenie, tuse uscată, dispnee și pierdere în greutate. Două treimi au raportat durere toracică, iar fiecare al treilea – hemoptizie. Pacienții cu cancer pulmonar central față de cel periferic nu au prezentat vreo diferență de spectru sau frecvență a semnelor clinice caracteristice, dar nespecifice pentru o neoformațiune intratoracică.

Comorbiditățile pacienților din lotul de referință au fost comparate, de asemenea, prin spectrul și frecvența lor, între pacienții cu forma centrală față de cea periferică a cancerului pulmonar (tabelul 3).

Tabelul 3. Analiza comparativă comorbidităților pacienților cu cancer central *versus* periferic

Comorbidități	Cancer pulmonar central (n=145)	Cancer pulmonar periferic (n=55)	p
BPOC	117/145 (80,6%)	45/55 (81,8%)	>0,999
HTA	67/145 (46,2%)	28/55 (50,9%)	0,6348
Insuficiență cardiacă	41/145 (28,2%)	19/55 (34,5%)	0,3929
Diabet zaharat	2/145 (1,38%)	2/55 (3,64%)	0,3038
Afecțiune vasc. periferică	10/145 (6,9%)	5/55 (33,3%)	0,5616
Afecțiune hepatică	6/139 (4,14%)	4/55 (7,27%)	0,4669
Boli reumatice	3/142 (2,07%)	3/52 (5,45%)	0,3492
Ulcer gastric / duodenal	6/145 (4,14%)	1/55 (1,82%)	0,6761
Nicio comorbiditate	16/145 (11,0%)	6/55 (10,9%)	>0,999

Notă: Test statistic aplicat: Fisher exact.

Comorbiditățile pacienților cu cancer pulmonar sunt, în general, cele tipice populației generale, cu predominarea bolilor cardiovasculare (hipertensiune arterială, afecțiuni vasculare periferice, insuficiență cardiacă congestivă), fiind prezente la fiecare al doilea pacient. Bronhopatia obstructivă cronică, secundară, cel mai probabil, stagiului îndelungat de fumător, este mult peste media populațională a vârstei, fiind atestată la 8 pacienți din 10. Testele statistice nu au identificat nicio diferență între aceste două serii de date.

Pentru diagnosticare primară, precizarea diagnosticului, stadializarea bolii etc., pacienții trec printr-o serie de investigații paraclinice, structura și volumul cărora sunt menționate fie în Protocoalele Clinice Naționale respective.

O bună parte dintre investigații fac parte din Serviciile de Înaltă Performanță (SIP), pentru care există o listă de așteptare. Respectiv, durata stabilirii diagnosticului final, stadializării bolii poate lua mult timp, ceea ce este în detrimentul pacientului atunci când maladia este una rapid-progresivă (cum este cazul cancerului bronhopulmonar).

Tabelul 4 prezintă volumul și structura investigațiilor paraclinice, de care au beneficiat pacienții, comparativ pentru cazurile cu cancer central *versus* periferic. Sunt listate 9 investigații, dintre care 4 de înaltă performanță.

Tabelul 4. Compararea tipurilor de investigații paraclinice, efectuate pentru stabilirea și precizarea diagnosticului pacienților cu cancer central *versus* periferic

Metode de investigație	Cancer pulmonar central, (n=145)	Cancer pulmonar periferic, (n=55)	p
Rx toracică de ansamblu	143/145 (98,6%)	55/55 (100,0%)	>0,999
Computer tomografie	100/145 (68,9%)	39/55 (70,9%)	0,8643
Bronhoscopie	71/145 (48,9%)	23/55 (41,8%)	0,4284
ECG	32/145 (22,1%)	14/55 (25,45%)	0,7069
Ecocardiografie	17/145 (11,7%)	10/55 (18,18%)	0,2507
Spirometrie	21/145 (14,4%)	9/55 (16,36%)	0,8248
Rezonanță magnetică	5/145 (3,4%)	0/55 (0,00%)	0,3254
Ecografie abdominală	39/145 (26,9%)	16/55 (29,09%)	0,8594
USG duplex	1/144% (0,6%)	1/55 (1,8%)	0,4754

Notă: Test statistic aplicat: Fisher exact.

3.2. Analiza rezultatelor abordării terapeutice tradiționale la pacienții cu cancer bronho-pulmonar și risc anestezico-chirurgical avansat

Deoarece cancerul pulmonar este o maladie cu o probabilitate de vindecare foarte redusă, indiferent de stadiul la care a fost diagnosticată maladia, tratamentele sunt îndreptate, în special, pentru creșterea speranței de viață. Astfel, doi parametri importanți derivă de aici – speranța de viață (luni trăite) din momentul stabilirii diagnosticului și proporția supraviețuitorilor la anumite intervale de timp, de obicei fiind setat la 5 ani. Rezultatele abordării terapeutice tradiționale la pacienții cu cancer pulmonar, care formează lotul de referință, vor fi prezentate, în continuare, prin prisma la diferite covariabile – în funcție de stadiul maladii la momentul diagnosticului, indexul de comorbiditate Charlson, de prezența sau lipsa condițiilor patologice pulmonare, asociate cancerului pulmonar și tratamentelor efectuate. De aici, proporția supraviețuitorilor către anumite momente de timp, poate fi calculată cu ușurință și comparată cu datele din literatură. Figura 5 prezintă

valorile individuale ale duratei de supraviețuire a pacienților din întreg lotul de referință (n=200) după stabilirea diagnosticului de cancer pulmonar.

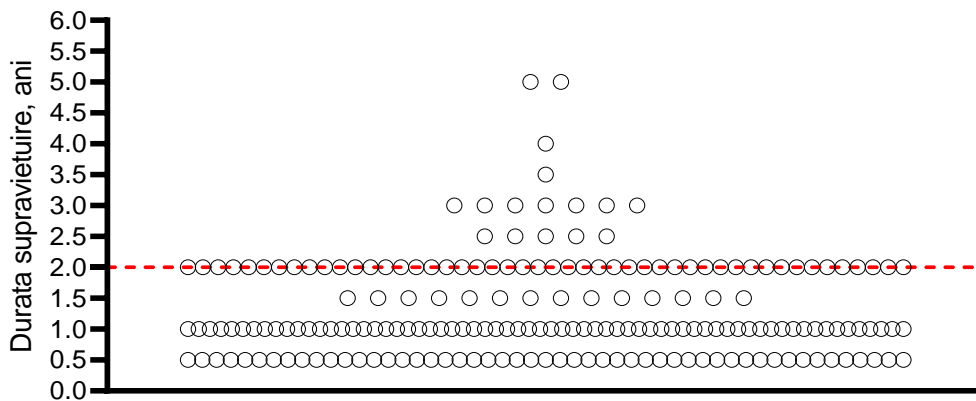


Figura 5. Valorile individuale ale duratei de supraviețuire a pacienților cu cancer pulmonar din momentul stabilirii diagnosticului

Tabelul 5 prezintă durata de supraviețuire a pacientului cu cancer pulmonar în funcție de stadiul bolii, stabilit în momentul diagnosticării, dezagregată pe categoriile de gravitate ale indexului de comorbiditate Charlson.

Tabelul 5. Durata de supraviețuire, pe stadii ale maladei și în funcție de povara comorbidităților, exprimată prin indexul de comorbiditate Charlson (CCI)

Parametrul	Durata dintre „anul luării la evidență” și „anul decesului”, ani			
	Stadiu I n=2/200 (1%)	Stadiul II n=10/200 (5%)	Stadiul III n=51/200 (25,5%)	Stadiul IV n=137/200 (68,5%)
Charlson 0 puncte	-	-	0,8 (0,4 – 1,2)	0,9 (0,7 – 1,1)
Charlson 1-2 puncte	-	1,3 (0,6 – 2,1)	1,2 (0,9 – 1,5)	1,4 (1,1 – 1,6)
Charlson 3-4 puncte	1,7 (-7,7 – 11,2)	2,5 (-0,2 – 5,2)	1,2 (0,8 – 1,5)	1,4 (1,2 – 1,6)
Charlson 5 ≤ puncte	-	1,5*	1,6 (0,8 – 2,3)	1,2 (0,8 – 1,5)

Notă: Datele sunt exprimate în ani, medie și interval de încredere a mediei de 95% (95%CI). Defisul indică lipsa pacienților cu caracteristicile date în lotul de studiu (stadiu anumit *versus* scor CCI); * – un singur pacient din lot cu caracteristicile date. Coloana „stadiul IV” (culoarea sură) – pacienți neeligibili pentru tratament chirurgical. Cadrul galben – pacienți cu cancer pulmonar și risc anestezico-chirurgical sporit

De asemenea, este important de a cunoaște durata supraviețuirii din momentul stabilirii diagnosticului de cancer pulmonar în funcție de tratamentul aplicat – radioterapie sau chimioterapie. În mod similar tabelului 6, numărul de pacienți din lot, diagnosticați în stadiul I și II al maladei nu permit efectuarea unor statistici descriptive, rezultatele fiind expresia unui caz clinic. Din câte se pare, chimioterapia și radioterapia, practică atât izolat nu are vreun impact asupra duratei de supraviețuire; în schimb, combinarea metodelor permite creșterea speranței de viață cu cca 6-8 luni, în medie.

Tabelul 6. Durata de supraviețuire, pe stadii ale maladei și în funcție tratamentul aplicat (radioterapie, chimioterapie, izolat sau în combinație)

Tratamente	Durata dintre „anul luării la evidență” și „anul decesului”, ani			
	Stadiu I n=2/200 (1%)	Stadiul II n=10/200 (5%)	Stadiul III n=51/200 (25,5%)	Stadiul IV n=137/200 (68,5%)
Radioterapie izolat	2,5*	2,0*	-	2,0*
Chimioterapie izolat	-	-	0,9 (0,6 – 1,2)	1,4 (1,1 – 1,6)
Radio + chimioterapie	-	-	1,6 (0,9 – 2,3)	2,2 (1,1 – 3,3)

Notă: Datele sunt exprimate în ani, medie și interval de încredere a mediei de 95% (95%CI). Defisul indică

lipsa pacienților cu caracteristicile date în lotul de studiu (stadiu anumit vs. tratament); * – un singur pacient din lot cu caracteristicile date. Coloana „stadiul IV” (culoarea sură) – pacienți neeligibili pentru tratament chirurgical

Duratele medii scurte de supraviețuire din momentul stabilirii diagnosticului (1,3-1,4 ani) pun presiune asupra cercetării fundamentale, în special. Pe lângă radio- și chimioterapie, dezvoltarea imunoterapiei antitumorale este privită ca o linie nouă în tratamentul nechirurgical al cancerului pulmonar.

4. ANALIZA RISCURILOR PERIOPERATORII LA PACIENȚII CU CANCER BRONHO-PULMONAR ȘI ELABORAREA STRATEGIILOR PREVENTIVE DE ASIGURARE A EXIGENȚELOR DE CALITATE ȘI SIGURANȚĂ A ACTULUI MEDICO-CHIRURGICAL

4.1. Caracterizarea generală a pacienților tratați chirurgical pentru cancerul bronhopulmonar

Pacientul cu cancer bronhopulmonar, care se prezintă pentru evaluare preoperatorie multidisciplinară, este foarte probabil (1 caz din 3) să se găsească o stare patologică, asociată cancerului bronhopulmonar. Așadar, restul celor 37(38,9%) de pacienți au prezentat cele 8 stări patologice înregistrate. Pacienții cu stări patologice, asociate cancerului pulmonar și tratați chirurgical au avut între 1 și 7 stări concomitent din 8 teoretic posibile (atâtea entități au fost înregistrate), cu următoarea repartizare a frecvențelor: 1 stare – 19/37(51,4%); 2 stări – 11/37(29,7%) pacienți; 3 stări – 5/37(13,5%) pacienți; 4 stări – 1/37(2,7%) pacient, 5 și 6 stări – niciun pacient și 7 stări concomitente – 1/37(2,7%) pacienți. În concluzie, majoritatea covârșitoare (35/37 – 94,6%) a pacienților cu condiții patologice asociate cancerului pulmonar, evaluați pentru intervenție chirurgicală, au între una și trei entități asociate către stadiul IIIA al maladiei. Odată cu evoluția cancerului spre fazele lui terminale (către opțiunea tratamentelor paliative), este de așteptat că numărul de condiții patologice asociate cancerului pulmonar să crească, inclusiv – subnutriția, simptomatologia clinică, durerea asociată cancerului etc.

Tabelul 7. Intervențiile chirurgicale efectuate la pacienții din lotul prospectiv de pacienți cu abordare inovativă

Intervenții chirurgicale	Total (n=95)
Pulmonectomie <ul style="list-style-type: none"> ▪ pe dreapta ▪ pe stânga ▪ total 	16/41 (39%) 25/41 (61%) 41/95 (43%)
o dintre care, transpericardice	5/41 (12%)
Lobectomie pulmonară superioară <ul style="list-style-type: none"> ▪ pe dreapta ▪ pe stânga ▪ total 	10/26 (38%) 16/26 (62%) 26/95 (27%)
Lobectomie pulmonară medie (doar pe dreapta)	5/95 (5%)
Lobectomie pulmonară inferioară <ul style="list-style-type: none"> ▪ pe dreapta ▪ pe stânga ▪ total 	10/14 (71%) 4/14 (29%) 14/95 (15%)
Bilobectomie superioară (lobul superior și mediu), doar pe dreapta	2/95 (2%)

Se constată, o diferență semnificativă între lotul prospectiv (tratată chirurgical) și cel de referință (retrospectiv, tratat nechirurgical) în frecvența derulării unor procese patologice, asociate cu cancerul bronhopulmonar. În particular, este vorba de pneumofibroza și endobronșită (întâlnite semnificativ statistic mai rar în lotul chirurgical decât în cel nechirurgical) și de emfizemul pulmonar, hidrotorace și, la limita statistică – de focarele de atelectazii pulmonare, întâlnite mai des în lotul prospectiv, chirurgical, decât în cel retrospectiv (de referință), nechirurgical. Diferențele date ar putea fi explicate prin criteriile specifice de includere / excludere, aplicate în cazul unui pacient evaluat pentru tratament chirurgical, biasul adus de cancerul pulmonar microcelular (prezent în lotul retrospectiv nechirurgical, dar neinclus în lotul chirurgical prospectiv), chimio-radioterapia efectuată și, eventual, traseul clinic diferit al pacienților. Caracterizarea generală a lotului de studiu prospectiv este prezentarea tipurilor intervențiilor chirurgicale toracice efectuate (tabelul 7).

Practic, fiecare al doilea pacient (43%) a beneficiat de o pulmonectomie totală, aproape de două ori mai frecvent (61%) pe stânga. Această amplasare a intervenției a fost determinată de stadiile avansate ale maladiei, în care s-a stabilit diagnosticul. Tot pe stânga au predominat lobectomiile pulmonare superioare (62%). Din numărul total al intervențiilor lobectomiile pulmonare superioare au fost efectuate la fiecare al treilea pacient.

4.2. Caracteristicile funcționale și rezerva biologică preoperatorie a sistemului respirator

Problema evaluării preoperatorii a stării sistemului respirator este tratată diferit în literatură. Multe tipuri de alterări ale funcției pulmonare corelează cu riscul sporit de complicații respiratorii postoperatorii, însă utilizarea doar a unui singur parametru (sau test) în stabilirea unei eventuale contraindicații absolute pentru intervenția chirurgicală nu este rezonabilă. În general, testarea funcției respiratorii ar trebui să identifice următoarele categorii de pacienți: 1) identificarea pacienților la care intervenția chirurgicală este contraindicată din cauza mortalității sau morbidității postoperatorii inacceptabil de înalte; 2) identificarea unor riscuri gestionabile, referitoare la complicațiile respiratorii postoperatorii. În acest caz, se vor aplica măsuri preventive, pentru a le diminua probabilitatea survenirii la un nivel acceptabil; 3) pacienți cu rezultate incerte, neconcludente, care vor necesita investigații suplimentare.

În lucrarea de față, ne-am propus să prezicem capacitatea funcțională a plămânului restant în perioada postoperatorie în baza parametrilor funcționali, măsurați preoperator.

Valoarea prezisă postoperatoriu a FEV1, numită ppoFEV1 (1-L) poate fi calculată conform formulei (4.1):

$$\text{ppoFEV1} = \text{FEV1} \times (\mathbf{19} - \mathbf{S}) / \mathbf{19} \quad (4.1)$$

sau

$$\text{ppoFEV1} = \text{FEV1} \times (\mathbf{1-5,3} \times \mathbf{S}) / \mathbf{100} \quad (4.2),$$

unde S este numărul de segmente pulmonare care urmează a fi înlăturate chirurgical.

Ulterior, ppoFEV1 a fost exprimat drept procent din valorile FEV1 normale pentru un pacient dat, devenind, astfel, un parametru independent pentru uz practic:

$$\text{ppoFEV1} (\%) = \text{ppoFEV1} (\mathbf{L}) \times \mathbf{100} / \text{FEV1} (\mathbf{L})$$

În această ordine de idei, figura 6 prezintă valorile FEV1 preoperator real și cel postoperatoriu (ppoFEV1), estimat după stabilirea volumului de operație, care trebuie efectuat (de la rezecția unui segment și până la pulmonectomie). Pentru a pune accen-

tul pe diferite modalități de interpretare a rezultatelor, graficele sunt prezentate drept valori individuale pereche (A), tendințe de grup (B) și procent din valoarea FEV1 a pacientului, luată drept 100%.

Din figura 6 (A) se observă că volumul expirat cu forța timp de o secundă are un diapazon larg de valori în grupul pacienților care au beneficiat de tratament chirurgical. Valorile de referință (normale) pentru FEV1 sunt cuprinse între 3,5-4,5 L pentru bărbați și 2,5-3,25 L pentru femei (pe imagine, referințele fiziologice sunt marcate prin linie punctată neagră, orizontală). Rezultatele individuale trebuie să se încadreze între 80% și 120% de la aceste valori de referință pentru a fi în cadru normal și depind de vârstă, masă corporală, forță musculară, înălțime și sex. În lotul de pacienți, valorile obținute au fost cuprinse între 0,87 L și 3,68 L, cu o medie de $2,51 \pm 0,78$ (95%CI: 2,24-2,77) L. În mod firesc, au fost constatate diferențe statistic semnificative între bărbați față de femei: $2,70 \pm 0,73$ L vs $2,0 \pm 0,70$ L ($t=2,57$, $p=0,0148$).

După cum se vede din imagine, valoarea absolută a FEV1 denotă schimbări semnificative în funcția pulmonară a pacienților din studiu, care este determinată de maladia de bază, condițiile patologice pulmonare, asociate cancerului pulmonar, precum și comorbidităților (BPOC, obezitate etc.). Doar 20% dintre femei și tot 20% dintre bărbați au avut valorile FEV1 în limitele fiziologice. Mai mult decât atât, există o valoare convențională a FEV1 de 1,5 L, care reprezintă limita de departajare a unui risc exponențial crescut de complicații postoperatorii severe (marcată prin linie punctată roșie pe imagine). Din acest punct de vedere, 14% din toți pacienții (fiecare al șaselea) au prezentat o valoare FEV1 inferioară la 1,5 L.

Pornind de la aceste valori mici preoperatorii ale FEV1, și așa reduse de patologia de bază și comorbiditățile pacienților, valorile estimate ale FEV1, care se așteaptă a fi în postoperatoriu la pacient după intervenția chirurgicală (parametru numit ppoFEV1) sunt și mai mici. La pacienții din studiu, valoarea foarte mică a ppoFEV1 în raport cu FEV1 este determinată de stadiul avansat al maladiei și necesitatea de a efectua, în special, pulmonectomii și bilobectomii. Totodată, un număr și mai mare de pacienți trec pragul volumului de 1,5 L (figura 6 A, B).

Valorile ppoFEV1 în seria cercetată de pacienți au fost de $1,28 \pm 0,58$ (95%CI 1,09 – 1,48) L, semnificativ mai reduse decât cele ale FEV1 ($p \leq 0,0001$), unde la 70% dintre pacienți au fost sub valoarea de 1,5 L. Respectiv, majoritatea eșantionului studiat a reprezentat grupul de pacienți cu risc anestezico-chirurgical sporit. Reprezentarea procentuală a ppoFEV1 din valoarea FEV1, luată drept 100% oferă o privire de ansamblu în termeni de valori relative a reducerii capacității pulmonare (figura 6). În figură se distinge grupul de pacienți cu pulmonectomie (PE) și cel cu lobectomie (LE), 59% dintre pacienți având un ppoFEV1 sub valoarea de 50% din valoarea FEV1 preoperatorie.

Un alt parametru important al spirometriei este capacitatea vitală forțată (FVC), care este volumul maxim de aer, ce poate fi expirat forțat de pacient după un inspir maximal de profund. Valorile normale de referință sunt cuprinse între 4,75 L și 5,5 L la bărbați și între 3,25 L și 3,75 L la femei. Acest parametru al spirometriei ajută la diferențierea afecțiunilor pulmonare restrictive și obstructive.

Figura 7 prezintă valorile individuale ale FVC la pacienții lotului de studiu, precum și frecvența distribuției valorilor obținute. La nivel de lot, FVC a fost de

3,1±0,88 (95%CI: 2,79 – 3,38) L. Și în acest caz, la majoritatea pacienților (10% din femei și 19% din bărbați) acestea au fost semnificativ sub valorile de referință.

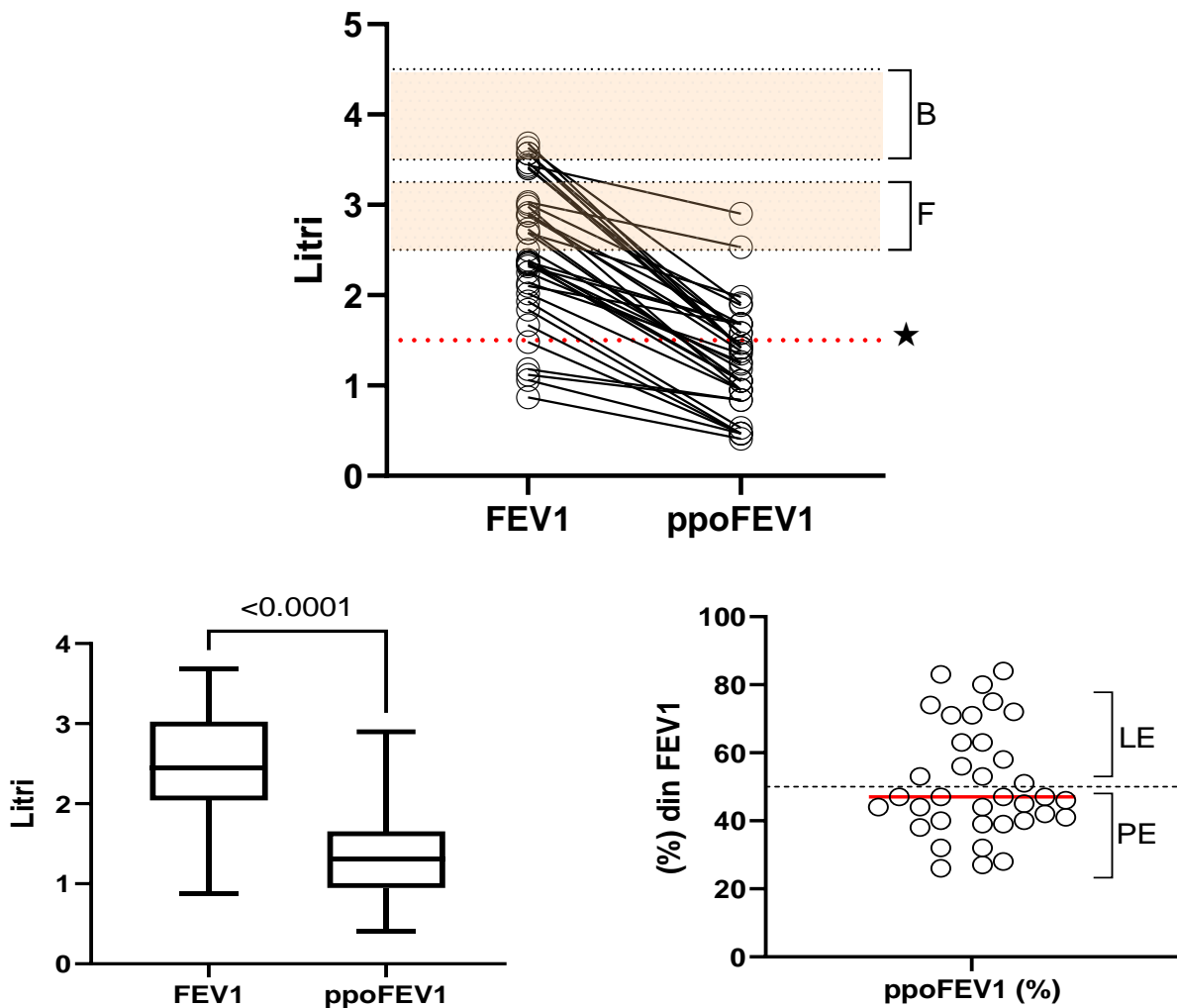


Figura 6. Volumul expirator forțat într-o secundă (FEV1) real și cel estimat a fi postoperatoriu, după rezecția pulmonară (ppoFEV1), exprimate în (A) valori-pereche individuale; (B) tendințe de grup și (C) valori relative din valoarea FEV1, luată drept 100%

Notă: B – bărbați; F – femei; LE – lobectomie; PE – pulmonectomie. Linia punctată roșie exprimă valoarea FEV1 de 1,5 litri, raportată în literatură ca fiind asociată cu mortalitate postoperatorie înaltă. Linia punctată neagră coincide cu pierderea la 50% din volumul expirator forțat timp de 1 secundă.

Nu toate cercetările publicate au fost în stare să demonstreze utilitatea parametrilor spirometrici de una singură în predicția survenirii complicațiilor sau mortalității postoperatorii după toracotomie. Dintre limitările metodologice ale acestora au fost imputate numărul mic de pacienți studiați, designul retrospectiv, parametrii principali de rezultat selectați. De asemenea, nu s-a reușit identificarea unor valori de departajare clare (l. engl. *cut-off value*) pentru parametrii spirometrici, în special, FEV1, care să separe clar riscurile de complicații și mortalitate postoperatorie. Testele spirometrice au fost în stare să identifice corect doar o treime dintre pacienții care au făcut complicații postoperatorii, inclusiv, episoade de fibrilație atrială, insuficiență cardiacă acută congestivă, pneumonie. O cotă parte mare de pacienți cu teste anormale au prezentat rezultate postoperatorii satisfăcătoare. Din acest motiv, pare rezonabil să nu se ia decizia de contraindicare a tratamentului chirurgical

al cancerului pulmonar în baza parametrilor spirometricii, deoarece, în caz contrar, pacientul decedează garantat din cauza metastazelor [9].

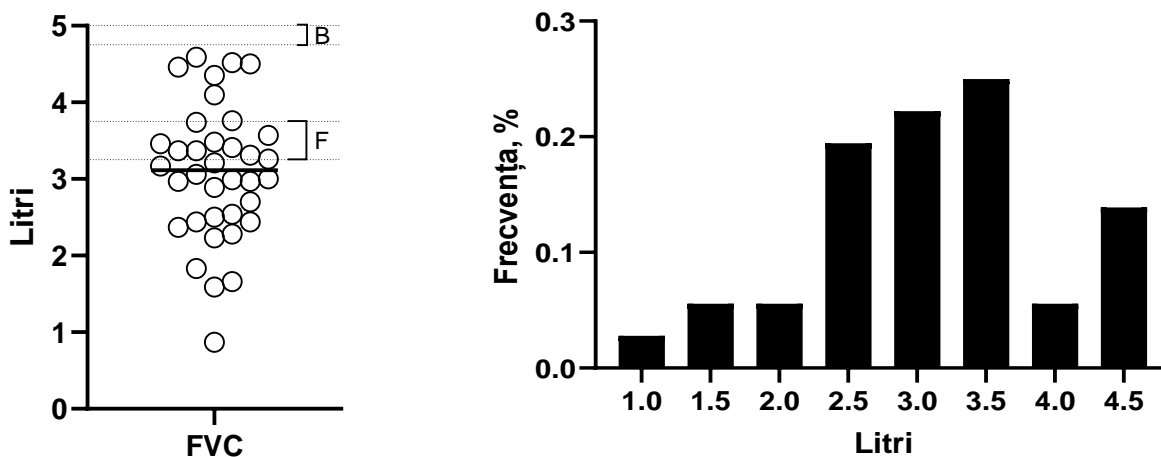


Figura 7. Valorile individuale ale FVC la pacienții lotului de studiu (A) și histograma lor, cu indicarea valorilor de referință pentru bărbați (B) și femei (F)

4.3. Riscul cardiovascular la pacientul cu cancer bronhopulmonar în perioada perioperatorie

Complicațiile cardiace postoperatorii reprezintă a doua cauză majoră de mortalitate și morbiditate postoperatorie în rândul pacienților care au suportat o intervenție de chirurgie toracică. Boala ischemică a cordului, insuficiența cardiacă congestivă, ateroscleroza, disritmiile sunt frecvent întâlnite în rândul fumătorilor, deseori fiind asociate cu o comorbidi-tate pulmonară (în special, BPOC). Pentru evaluare preoperatorie și stratificarea riscurilor postoperatorii de origine cardiovasculară, pacienții au trecut examenul clinic general, cu colectarea datelor anamnestice, ulterior, au beneficiat de electrocardiografie și ecocardiografie. Rezultatele (normale față de anormale) pacienților care au beneficiat de tratament chirurgical pentru cancerul pulmonar sunt prezentate în tabelul 8.

4.4. Parametri comuni de laborator în evaluarea preoperatorie a pacientului cu cancer bronhopulmonar

Unii dintre cei mai comuni parametri de laborator, cum ar fi hemoleucograma și analiza biochimică standard a sângelui oferă informații importante referitoare la starea actuală a pacientului, dar și reprezintă indicatori de prognoză pe termen mediu și lung. Așadar, fiecare al cincilea pacient evaluat preoperator a prezentat anemie, iar 4% – hemoconcentra-re. Leucocitoza s-a înregistrat la fiecare al patrulea pacient. Leucopenia, din contră, a fost un element rar întâlnit, de o amplitudă neimportantă din punct de vedere clinic. Constatarea principală a fost durata semnificativ mai scurtă de supraviețuire a pacienților cu leuco-citoză, comparativ cu cei care nu au avut-o [19, 20]. În seria proprie de pacienți, la compararea mortalității postoperatorii, duratei medii de supraviețuire și a ratei de supraviețuire la 2 ani nu au fost identificate aceste diferențe ($\chi^2=0,65$; $p=4209$), explicația cea mai plauzibilă fiind proporția majoritară a pacienților cu cancer bronhopulmonar diagnosticați în stadiile avansate ale bolii, unde speranța la viață este mult scurtată.

Tulburările de hemostază la pacienții oncologici au fost observate acum mai bine de 100 de ani. Acestea sunt comune pentru pacientul oncologic, putând varia de la stări de hipo- până la cele de hipercoagulare, soldate cu complicații trombotice. În

funcție de parametrul de coagulare luat în considerație, valorile anormale au fost constatate între 10% și 33% dintre pacienți, fiind constatate atât stări de hipo- cât și hipercoagulare, nu însă, toate având vreo importanță clinică.

Tabelul 8. Indicatorii hemodinamici, clinici și ecocardiografici, înregistrați la pacienții cu cancer bronhopulmonar din lotul prospectiv (tratați chirurgical)

Parametrul	Valori normale*	Prezentare date	Valori înregistrate	Rezultate anormale
PAS, mmHg	hipotensiune: ≤ 90 normală: ≤ 120 elevată: 120-129 HTA st. 1: 130-139 HTA st. 2: $140 \leq$ Criză HTA: $180 \leq$	M \pm SD Min; Max 95% CI	128,9 \pm 12,4 100; 190 126,4 – 131,4	64/95 (67,4%) – supranormală, din care: elevată: 37/95 (39%) HTA st.1: 22/95 (23%) HTA st.2: 4/95 (4,2%) criză HTA: 1 (1,1%)
PAD, mmHg	normală: ≤ 80 elevată: $80 \leq$ HTA st. 1: 80-89 HTA st. 2: 90-100 Criză HTA: $100 \leq$	M \pm SD Min; Max 95% CI	82,3 \pm 7,1 60; 110 80,9 – 83,7	29/95 (44,6%) – supranormală, din care: HTA st.1: 26/95 (27%) HTA st.2: 2/95 (2,1%) criză HTA: 1/95 (1,1%)
PAM, mmHg	73-93 critică: 65	M \pm SD Min; Max 95% CI	97,8 \pm 8,6 73; 137 96,1 – 99,6	supranormală: 63/95 (66,3%)
HR, bpm	60-100* 60-90***	M \pm SD Min; Max 95% CI	81,4 56; 120 79,4 – 83,4	7/95 (7,4%) – tahicardie*** 3/95 (3,2%) – tahicardie*
SpO ₂ , %	95% \leq	M \pm SD Min; Max 95% CI	97,5 \pm 1,3 92; 99 97,1 – 97,8	1/95 (1,1%) – moderat redus (92%)
FEVS*, %	normal: 50-70 ușor redusă: 41-49 redusă: ≤ 40 critică: ≤ 30	M \pm SD Min; Max 95% CI	56,0 \pm 6,2 32; 70 54,1 – 57,9	1/95 (1,1%) – ușor redus (41 mm Hg).
PSAP*, mmHg	normală: ≤ 20 HTP: $25 \leq$ ** HTP severă: $35 \leq$ ** critică: $70 \leq$	M \pm SD Min; Max 95% CI	25,2 \pm 6,5 12; 46 23,0 – 27,4	22/95 (23,2%) – HTP 2/95 (2,1%) – HTP severă 5/95 (5,3%) – borderline*

Notă: valorile de referință sunt luate conform Asociației Americane a Inimii: PAM – presiunea arterială medie; HR – alura ventriculară; PSAP – presiunea arterială sistolică în artera pulmonară; HTP – hipertensiune pulmonară. FEVS – fracția de ejecție a ventricolului stâng. SpO₂ – saturația cu oxigen a hemoglobinei (la aerul ambiant), măsurată pulsoximetric. * – estimate efectuată prin Doppler ecocardiografie. ** – definiția HTP conform AHA; *** – definiție conform PCN-395 „Tahicardii supraventriculare” (2021). Valorile presiunii arteriale sistolice (PAS) și cele diastolice (PAD) pentru interpretare trebuie luate în tandem, pe categoria respectivă. PAM = (PAS + 2×TAD) / 3. Conform: www.hearth.org/bplevels.

Ultimii indicatori relevanți în evaluarea preoperatorie a pacientului sunt cei de laborator care nu contraindică, *per se*, intervenția chirurgicală, însă dau o orientare în stabilirea pronosticului. Acești indicatori sunt: nivelul de hemoglobină (anemia este corijabilă preoperator, dar asociată cu rezultate mai puțin bune la distanță), leucocitele (leucocitoza, în lipsa unei coinfecții bacteriene, este un factor de pronostic rezervat), fibrinogenul (nivele de peste 4-5 g/L fiind asociate cu un prognostic rezervat, iar cele de 7 și peste g/L indică un pericol iminent de complicații trombotice) și glicemia

(în special, cea independentă de diabetul zaharat), care este markerul fenomenului Warburg (deci, a unei activități tumorale agresive).

Astfel, parametrii enumerați, încadrați într-un arbore decizional, pot orienta mai ușor și obiectiv decizia finală a chirurgului toracic, în colaborare cu pacientul, de a opta pentru un tratament chirurgical sau nu al cancerului bronhopulmonar.

5. EVALUAREA EFECTELOR BLOCURILOR ECOGHIDATE DE PLANURI FASCIALE TORACICE ȘI AL ADMINISTRĂRII INTRAOPERATORII DE ACID TRANEXAMIC ASUPRA PARAMETRILOR BIOLOGICI ȘI REZULTATELOR POSTOPERATORII LA PACIENȚII CU CANCER BRONHOPULMONAR

5.1. Descrierea efectelor intraoperatorii și postoperatorii ale blocurilor de planuri interfasciale ecoghidate în abordarea chirurgicală a cancerului bronhopulmonar în logica ERAS

Blocurile interfasciale ecoghidate reprezintă o tehnică de anestezie regională care poate fi utilizată în chirurgia pulmonară oncologică pentru a asigura managementul durerii intraoperatorii și postoperatorii. Diferite tipuri de blocuri (seratus anterior, PECS 1, PECS 2) asigură analgezia peretelui toracic și a structurilor adiacente.

Unul dintre principalele beneficii ale blocurilor interfasciale ecoghidate este ameliorarea durerii postoperatorii. Prin asigurarea unei analgezii prelungite la nivelul peretelui toracic și al structurilor înconjurătoare, blocul poate contribui la reducerea semnificativă a intensității durerii postoperatorii. Acest lucru poate îmbunătăți confortul pacientului, facilita mobilizarea timpurie și reduce necesarul de opioide sistemice în perioada postoperatorie. Pacienții care beneficiază de tehnici eficiente de anestezie regională au adesea nevoie de doze mai mici de opioide sistemice pentru gestionarea durerii postoperatorii. Acest lucru poate ajuta la minimizarea efectelor secundare legate de opioide, cum ar fi depresia respiratorie, sedarea, constipația și greața, îmbunătățind recuperarea și satisfacția generală a pacientului.

Un alt beneficiu descris al blocurilor ecoghidate de planuri fasciale este recuperarea și mobilizarea mai rapidă a pacientului, care este o consecință pozitivă a controlului mai eficient al durerii.

5.2. Descrierea efectelor administrării intraoperatorii de acid tranexamic asupra sângerării intraoperatorii și postoperatorii, precum și asupra altor parametri relevanți

Acidul tranexamic (TXA) este un derivat sintetic al aminoacidului lizină care își exercită efectul prin inhibarea competitivă a activării plasminogenului la plasmină care, în cele din urmă, inhibă fibrinoliza. În contextul intervenției chirurgicale, inclusiv al intervenției chirurgicale toracice pentru cancerul pulmonar, TXA a fost studiat pentru potențialul său de a reduce sângerarea intraoperatorie și postoperatorie, precum și alți parametri relevanți.

Cu toate că reducerea volumului hemoragiei intraoperatorii și postoperatorii a fost demonstrat în numeroase studii pe alte tipuri de intervenții chirurgicale, în studiul realizat nu s-au constatat diferențe semnificative din punct de vedere statistic între pacienții la care li s-a administrat TXA intraoperator față de cei care nu li s-a administrat.

6. ANALIZA REZULTATELOR DUPĂ TRATAMENTUL CHIRURGICAL AL PACIENȚILOR CU CANCER BRONHOPULMONAR ȘI RISC ANESTEZICO- CHIRURGICAL AVANSAT PRIN PRISMA PARAMETRILOR DE DURATĂ ȘI DIFERITE COVARIATE

6.1. Analiza parametrilor generali de durată după tratamentul chirurgical al pacienților cu cancer bronhopulmonar și risc anestezico-chirurgical avansat

Înregistrarea și analiza parametrilor de durată a proceselor sau stărilor reprezintă indicatori importanți care permit, pe de o parte, optimizarea performanței spitalului sau unităților lui funcționale, iar pe de altă parte, reflectă indirect gravitatea cazului tratat și necesarul de resurse umane, materiale și financiare pentru a fi alocate. Parametrii respectivi corelează în măsură diferită, dar statistic semnificativ cu rata de mortalitate, înregistrată la diferite momente de timp (de ex., tradițional, la 30, 60, 90 de zile, 6 luni și anual). În particular, pentru medicina perioperatorie, trei parametri sunt importanți din această perspectivă: 1) *durata de spitalizare* care reprezintă durata cuprinsă între data și ora externării minus data și ora internării, exprimată, de obicei, în zile; 2) *durata de internare în unitatea de terapie intensivă* care este durata cuprinsă între data și ora transferului pe secție de profil minus data și ora admiterii în unitatea de terapie intensivă, exprimată, de obicei, în ore; 3) *durata de ventilare pulmonară artificială* în diferite contexte, care este durata dintre data și ora extubării pacientului minus data și ora intubării pacientului, exprimată, de obicei, în minute.

Figura 8 prezintă duratele de spitalizare, exprimate prin intermediul curbelor Kaplan-Mayer, ale pacienților cu cancer pulmonar și risc anestezico-chirurgical avansat care au decedat după intervenție chirurgicală, comparativ cu cei supraviețuitori.

Analiza Mantel-Cox a duratelor de spitalizare a constatat mediane egale a duratelor de spitalizare (12 zile vs. 12 zile, $\chi^2=1,22$; $p=0,2688$) în rândul pacienților decedați vs. supraviețuitori.

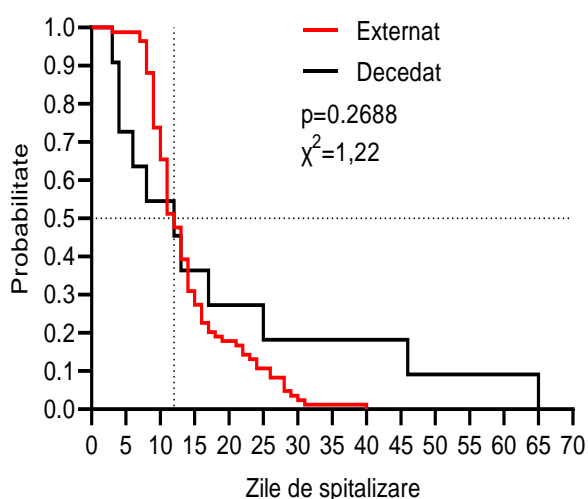


Figura 8. Curbele Kaplan-Mayer ale duratelor de spitalizare ale pacienților care au fost externați versus decedați

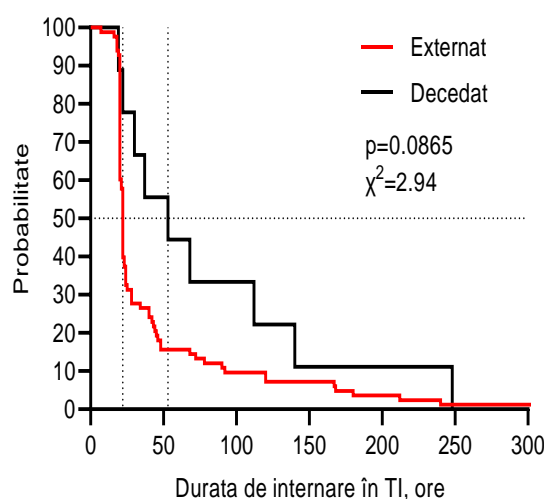


Figura 9. Curbele Kaplan-Mayer ale duratelor de internare în unitatea de terapie intensivă postoperatorie ale pacienților care au fost externați versus decedați

Nici duratele de internare în unitatea de terapie intensivă (figura 9) a pacienților care au decedat după intervenția chirurgicală, comparativ cu cei care au supraviețuit nu

au fost din punct de vedere statistic semnificativ diferite ($\chi^2=2,94$; $p=0,0865$), cu toate că medianele au, aparent, diferite (63 de ore *vs.* 22 de ore). Probabil, înrolarea în studiu a unui număr mai mare de pacienți pentru a testa anume această ipoteză, ar atinge pragul de semnificație statistică. Din acest motiv, se poate admite că pacienții care au decedat au avut o tendință de internare mai lungă în unitatea de terapie intensivă.

În schimb, duratele de ventilare pulmonară artificială au fost semnificativ diferite între seria pacienților decedați postoperator, comparativ cu cei care au supraviețuit (1160 ore *versus* 240 ore, $\chi^2=17,73$; $p=0,0001$) (figura 10). Eșecul revenirii la autonomia respiratorie, urmată de sevrajul de ventilator, cu respirație spontană de sine stătătoare eficientă devine imposibilă din anumite motive pentru pacienții care au decedat, aceștea fiind ventilați, practic, de 5 ori mai mult decât cei care au supraviețuit postoperator.

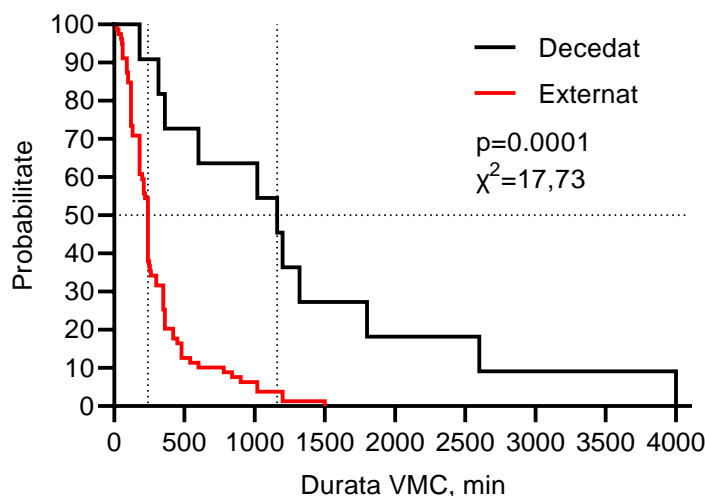


Figura 10. Curbele Kaplan-Mayer ale duratelor de ventilare pulmonară mecanică continuă postoperatorie ale pacienților care au fost externați *versus* decedați

6.2. Analiza parametrilor de durată după tratamentul chirurgical al pacienților cu cancer bronhopulmonar și risc anestezico-chirurgical avansat prin prisma scorurilor de gravitate

Pentru a identifica, care anume caracteristici au fost asociate cu rezultate negative (în sensul dat – decesul după intervenție chirurgicală sau întârzierea revenirii la homeostazie), seria pacienților decedați a fost comparată cu seria pacienților supraviețuitori prin prisma scorurilor de gravitate Th-RCRI, MET, Charlson. La rândul lor, aceste scoruri sunt complexe, calculate în baza la mai mulți indicatori unici.

Tabelul 9 arată, într-o formă ergonomică, rolul fiecărui scor (mai exact, a valorii lui de departajare, utilizată argumentat în studiul dat) în identificarea diferențelor importante din punct de vedere clinic, logistic sau medico-economic pentru pacienți cu cancer pulmonar în diferit stadiu de avansare și cu un spectru de comorbidități. Se observă capacitatea de identificare a diferențelor dintre duratele de internare în unitatea de terapie intensivă și ventilare pulmonară artificială pentru scorul Th-RCRI (clasa A *vs* Clasa B), pentru decedați și supraviețuitori. Scorul CCI a fost unicul care a atins limita statistică în diferențierea duratelor de internare în spital.

Scorurile MET și ASA nu au fost în stare să discrimineze niciuna dintre duratele testate, astfel încât acestea nu pot fi considerate utile în prognozarea duratei mai mari

sau mai mici de ședere în spital, în unitatea de terapie intensivă sau de ventilare artificială postoperatorie la pacienții cu cancer pulmonar și risc anestezico-chirurgical sporit.

Tabelul 9. Tabel comparativ de sinteză al rezultatelor prin prisma semnificației lor statistice, în funcție de scorul de gravitate testat și diferențierea supraviețuitor-decedat după intervenție chirurgicală

Scorul (x vs. y)	Duratele testate	Diferența supraviețuitor vs. decedat	
Outcome postoperator ▪ supraviețuitor ▪ decedat	LOS		p=0,2688
	ICU		p=0,0865
	VAP		p=0,0001
Th-RCRI ▪ clasa A ▪ clasa B	LOS		p=0,6774
	ICU		p=0,0025
	VAP		p=0,0001
MET ▪ MET 4-6 ▪ MET 7-10	LOS		p=0,7041
	ICU		p=0,3688
	VAP		p=0,9551
CCI ▪ CCI 0-4 ▪ CCI 5-12	LOS		p=0,0536
	ICU		p=0,6573
	VAP		p=0,4293
ASA ▪ ASA II ▪ ASA III	LOS		p=0,8815
	ICU		p=0,3112
	VAP		p=0,0930

Notă: Th-RCRI – scorul de risc cardiac revizuit, adaptat pentru chirurgia toracică; MET – echivalentul metabolic al acțiunii; CCI – indexul de comorbiditate Charlson; ASA – scorul Asociației Americane de Anestezie; LOS – durata de internare în spital; ICU – unitate de terapie intensivă; VAP – ventilare pulmonară artificială. Codificare color: roșu – statistic semnificativ ($p < 0,05$); galben – limita semnificației statistice ($p = 0,05-0,10$); verde – statistic nesemnificativ ($p = 0,1-1,0$).

7. ANALIZA REZULTATELOR POSTOPERATORII ȘI ARGUMENTAREA CRITERIILOR EXTINSE DE OPERABILITATE LA PACIENȚII CU CANCER BRONHOPULMONAR ȘI RISC ANESTEZICO-CHIRURGICAL AVANSAT

7.1. Analiza rezultatelor postoperatorii prin prisma funcției pulmonare preoperatorii și celei restante postoperatorii

Analiza rezultatelor postoperatorii prin prisma funcției pulmonare a fost efectuată prin compararea datelor, provenite de la seria de pacienți care au fost externați din spital după intervenția chirurgicală cu cele ale pacienților care au decedat postoperatoriu. În așa mod, pot fi argumentate mai exact criteriile de operabilitate ale pacienților.

7.2. Analiza rezultatelor postoperatorii prin prisma riscului cardiovascular, estimat la pacienții cu cancer bronhopulmonar și risc anestezico-chirurgical avansat

Comorbiditățile cardiovasculare formează un profil de risc particular pentru perioada perioperatorie la pacienții tratați chirurgical, acestea au fost analizate la lotul prospectiv de pacienți din cadrul cercetării prin prisma parametrului de mortalitate postoperatorie. Au prezentat insuficiență cardiacă 21/95 (22,1%) pacienți cu cancer pulmonar, dintre care, au decedat postoperator 2/11 (18,2%) pacienți, cu 6,6% mai mult decât mortalitatea generală (11,6%), însă diferența dată nu a fost statistic semnificativă ($\chi^2 = 0,11$; $p = 0,7387$).

Aritmie preoperatorie (toate tipurile însumate) au avut 6/95 (6,3%) pacienți, dintre care 1/6 (16,7%) pacienți au decedat ($\chi^2=0,16$; $p=0,6874$). Aritmiile nu au influențat asupra mortalității postoperatorii. Necesită, însă, studii suplimentare țintite despre rolul fibrilației atriale asupra mortalității postoperatorii, deoarece calculele proprii au obținut o valoare $RR=1,48$ ($OR=1,58$) în acest sens, dar fără a atinge pragul de semnificație statistică, ținând cont de numărul mic de pacienți. Precizarea rolului fibrilației atriale cronice asupra incidenței diferitor forme de cancer (inclusiv, pulmonar) pare, de asemenea, o idee interesantă, ținând cont de faptul că aritmia dată este acompaniată aproape întotdeauna de insuficiență cardiacă cronică.

Hipertensiunea pulmonară preoperatorie are și un rol prognostic pentru perioada postoperatorie: pacienții din studiu de față, care au avut o presiune în artera pulmonară de 30 mmHg și mai mult, au avut un risc sporit de mortalitate (~50% rata de deces), cu un $RR=6,8$ (un $OR=15,4$) ($\chi^2=12,1$; $p=0,0005$).

7.3. Analiza diferențelor dintre valorile parametrilor de laborator la pacienții cu cancer bronhopulmonar care au decedat față de cei care au supraviețuit după tratamentul chirurgical

În chirurgia toracică oncologică, anumiți parametri de laborator (de ex., glicemia, hemoglobina, fibrinogenul, leucocitele etc.), în special, de la un anumit prag, capătă proprietatea unui marker biologic de prognostic (de anumite complicații, de deces postoperator sau de speranță redusă de viață pe termen mediu și lung). Din acest punct de vedere, au fost evaluați anumiți parametri de laborator (tabelele 10, 11, 12).

La prima vedere, indicatorii hemoleucogramei la pacienții care au decedat postoperator, comparativ cu cei care au supraviețuit, nu au vreo diferență statistic semnificativă sau de importanță clinică (tabelul 10). Privite, însă, din logica valorilor-prag, conținutul informațional se modifică substanțial. Calcularea riscului de deces postoperator prin prisma diferitor valori-prag a leucocitelor a dat următoarele rezultate:

Tabelul 10. Compararea valorilor hemoleucogramei la pacienții supraviețuitori versus decedați după intervenția chirurgicală.

Parametri	Externați (n=84)	Decedați (n=11)	t	p
Hemoglobina, g/L	133,6 (129,7 – 137,6)	128,8 (113,1 – 144,6)	0,7929	0,4299
Eritrocite, T/L	4,4 (4,3 – 4,5)	4,4 (3,9 – 4,8)	0,1475	0,8830
Hematocritul, %	38,9 (37,3 – 40,5)	37,0 (28,3 – 45,7)	0,7497	0,4554
Trombocite, G/L	293,4 (232,7 – 354,0)	321,8 (212,7 – 430,8)	0,3331	0,7398
Leucocite, $\times 10^9$ /L	12,5 (6,2 – 18,9)	10,6 (7,0 – 14,2)	0,1970	0,8442

Notă: test statistic aplicat – t-Student bicaudal nepereche.

- risc de deces pentru număr de leucocite peste 11.000: $OR=1,7$; $RR=1,6$; $\chi^2=0,65$; $p=0,4209$;
- risc de deces pentru număr de leucocite peste 12.000: $OR=2,0$; $RR=1,8$; $\chi^2=1,0$; $p=0,3169$;
- risc de deces pentru număr de leucocite peste 15.000: $OR=2,6$; $RR=3,1$; $\chi^2=2,4$; $p=0,1201$.

În rândul pacienților decedați, nivelul de fibrinogen a fost crescut semnificativ din punct de vedere clinic (la limita semnificației statistice, la numărul de pacienți înrolați în studiu) (tabelul 11).

Riscul de deces postoperator pentru pacienții care au avut fibrinogenul preoperator peste 4,5 g/L avut un RR= 2,14 (OR= 2,43); $\chi^2= 1,75$; $p=0,1853$, ceea ce face din acest marker biologic un factor de risc independent de mortalitate postoperatorie la pacienții cu cancer bronhopulmonar, în special în stadiul IIIA. Rolul nivelului sporit al fibrinogenului se extinde și peste perioada postoperatorie imediată, indicând la o speranță de viață redusă a pacientului cu cancer bronhopulmonar, comparativ cu cei, la care fibrinogenul este în limitele normale.

Tabelul 11. Compararea valorilor unor parametri ai hemostazei la pacienții supraviețuitori versus decedați după intervenția chirurgicală

Parametri	Externați (n=84)	Decedați (n=11)	t	p
INR	2,34 (0,05 – 4,6)	1,15 (1,0 – 1,2)	0,3647	0,7162
TTPA, sec	34,0 (27,0-41,1)	29,9 (23,4 – 36,3)	0,4198	0,6758
Fibrinogen, g/L	4,5 (3,67 – 5,34)	7,35 (0,8 – 13,8)	1,854	0,0673
Hemoragia intraoperatorie, mL	418,6 (320,7 – 516,5)	931,8 (439,0 – 1425)	3,332	0,0013
Sângerarea din dren 24 ore postoperator, mL	352,1 (265,4 – 438,9)	600,0 (179,8 – 1020)	1,851	0,0679

Notă: test statistic aplicat – t-Student bicaudal nepereche

Următorul set de parametri testat se referă la bilanțul hidro-electrolitic și funcția renală, care este în relație directă cu rata de mortalitate postoperatorie. Tabelul 12 compară valorile unor parametri relevanți pentru bilanțul hidro-electrolitic între seriile de pacienți care au decedat și care au fost externați după intervenția chirurgicală.

În studiul propriu, 10% dintre pacienți au avut o uree supranormală, dintre care, 3% - crescută clinic semnificativ. Doi pacienți din cei 11(18,2%) decedați și 5 din 84 de supraviețuitori (6,0%) au avut o uree peste 9,0 mmol/L, însă acest fapt nu demonstrează asocierea cu mortalitatea postoperatorie ($\chi^2=2,13$; $p=0,1443$). În orice caz, sunt necesare studii multicentrice suplimentare, care să cerceteze relația dintre uree, azotul ureei, albumină și proteina generală cu mortalitatea postoperatorie și speranța de viață după tratament chirurgical, în funcție de diferite covariabile, pentru a putea enunța o concluzie definitivă.

Tabelul 12. Compararea valorilor unor parametri asociați cu bilanțul hidric nicti-meral la pacienții supraviețuitori versus decedați după intervenția chirurgicală

Parametri	Externați (n=84)	Decedați (n=11)	t	p
Ureea, mmol/L	5,7 (5,2 – 6,2)	6,7 (4,0 – 9,3)	1,215	0,2276
Creatinina, μ mol/L	86,0 (78,3 – 93,8)	92,3 (37,6 – 147,0)	0,4552	0,6501
Volum perfuzat intraoperator, mL	2738 (2480 – 2996)	2827 (2045 – 3609)	0,2338	0,8156
Volum perfuzat 24 ore postoperator, mL	2249 (2101 – 2397)	2387 (1725 – 3048)	0,5645	0,5739
Diureza intraoperatorie, mL	343,4 (308,9 – 377,9)	386,4 (288,9 – 483,8)	0,8585	0,3929
Diureza 24 ore postoperatorii, mL	2105 (1931 – 2279)	1189 (593,9 – 1784)	3,316	0,0013

Notă: test statistic aplicat – t-Student bicaudal nepereche

În prezentul studiu, 5/84 (6%) dintre supraviețuitori au avut o creatininemie inferioară 60 μ mol/L, iar din rândul pacienților care au decedat – 4/11 (36,4%), $\chi^2=10,5$;

p=0,0012. Acest fapt devine una dintre constatările majore ale studiului din cadrul cercetării, deoarece s-a constatat că un nivel de creatinină plasmatică inferior la 60 $\mu\text{mol/L}$ este asociat cu un RR=6,11 (OR=9,03) de deces postoperator, comparativ cu pacienții care au avut un nivel normal al creatininei.

Datele obținute relatează că încărcarea volemică perioperatorie nu a prezentat diferențe statistice semnificative între pacienții cu cancer bronhopulmonar care au decedat *versus* cei care au supraviețuit după intervenția chirurgicală (tabelul 12), cu toate că literatura de specialitate a demonstrat că regimul restrictiv de repleție volemică este asociat cu o rată de supraviețuire mai înaltă după chirurgia plămânului și la pacienții cu afecțiuni pulmonare acute (ARDS, pneumonie) sau cronice (BPOC). Recomandarea practică, care derivă de aici, este menținerea unui aport hidric minim necesar atât intraoperator, cât și postoperator, cu trecerea cât mai devreme de la administrarea intravenoasă la cea perorală de lichide.

În schimb, diureza redusă în perioada postoperatorie a fost asociată cu o mortalitate sporită postoperatorie: un volum urinar sub 1000 mL în primele 24 de ore postoperatoriu a fost asociat cu o mortalitate sporită semnificativă (RR=4,7; OR=7,5; $\chi^2=7,2$; p=0,0072). Parametrul respectiv este o dovadă că chiar dacă se efectuează o evaluare preoperatorie minuțioasă a pacientului, cu stratificarea riscurilor de mortalitate postoperatorie sau reducere a speranței la viață după intervenția chirurgicală, unele riscuri se materializează și la o zi după intervenția chirurgicală, impunând corecții pe parcurs în modelele predictive.

7.4. Analiza rezultatelor postoperatorii la pacienții cu cancer bronhopulmonar și risc anestezico-chirurgical avansat prin prisma stadiului maladiei și Indexului de Comorbiditate Charlson

Deoarece comorbiditățile pacientului joacă un rol foarte important în decizia operabilității cazului după îndeplinirea criteriilor de rezectabilitate a tumorii, este rațional de a privi rezultatele postoperatorii din perspectiva indexului de comorbiditate Charlson (ICC), care poate fi separat în 2 categorii majore, importante din punct de vedere clinic: comorbidități cu impact nesemnificativ asupra stării generale a organismului (ICC=0-4 puncte) și comorbidități cu impact semnificativ asupra stării generale a organismului (ICC $5 \leq$ puncte). Deoarece limita superioară a ICC depășește criteriile de operabilitate, în lucrarea de față s-a evaluat diapazonul ICC de 5-12 puncte, ca reprezentând categoria pacientului cu comorbidități severe. Tabelul 13 prezintă rezultatele comparative în funcție de stadiul maladiei, scorul Charlson, scorul Th-RCRI și MET.

Tabelul 13. Rezultatele comparative în funcție de stadiul maladiei și indexul comorbidităților Charlson versus vârstă, sex, MET și clasa Th-RCRI

Parametri de comparare	Stadiu I-II CCI 0-4 p. (n=38)	Stadiul I-II CCI 5 \leq p. (n=17)	Stadiu IIIA CCI 0-4 p. (n=22)	Stadiul IIIA CCI 5 \leq p. (n=17)	p
Vârsta, ani	57,0 (52,0 – 62,0)	62,7 (59,7 – 65,6)	58,7 (54,2 – 63,2)	61,6 (56,6 – 66,7)	0,0001
Repartizare pe sexe	B: 15 (39,5%) F: 23 (60,5%)	B: 13 (76,5%) F: 5 (23,5%)	B: 18 (81,8%) F: 4 (18,2%)	B: 12 (70,6%) F: 5 (29,4%)	0,0045
Echivalentul metabolic					
▪ MET 4-6	21 (55,2%)	14 (82,4%)	20 (90,9%)	12 (70,6%)	0,0192
▪ MET 7-10	17 (44,8%)	3 (17,6%)	2 (9,1%)	5 (29,4%)	

Scorul Th RCRI					
▪ clasa A	22 (57,9%)	17 (100,0%)	0 (0,0%)	17 (100,0%)	0,0001
▪ clasa B	16 (42,1%)	0 (0,0%)	22 (100,0%)	0 (0,0%)	

Notă: test statistic aplicat – Mantel-Haenszel pentru tendințe lineare

Durata de supraviețuire (în luni) din momentul stabilirii diagnosticului a fost pentru lotul prospectiv, tratat chirurgical în baza unei abordări inovative, comparativ cu lotul retrospectiv, în abordare tradițională de:

- pacienți cu CBP în stadiul I-II și CCI 0-4 puncte: $34,1 \pm 7,2$ luni vs. $26,0 \pm 17,4$ luni ($p=0,0256$);
- pacienți cu CBP în stadiul I-II și CCI peste 5 puncte: $33,9 \pm 10,1$ luni vs. 26 luni (1 caz);
- pacienți cu CBP în stadiul IIIA și CCI 0-4 puncte: $21,0 \pm 4,3$ luni vs. $15,9 \pm 8,9$ luni ($p=0,0235$);
- pacienți cu CBP în stadiul IIIA și CCI peste 5 puncte: $17,0 \pm 6,4$ luni vs. $16,2 \pm 6,1$ luni ($p=0,8583$).

Astfel, tratamentul chirurgical, efectuat în cadrul unei abordări perioperatorii inovative multimodale, crește semnificativ durata de supraviețuire a pacienților operați comparativ cu cei neoperați în diapazonul stadiul I-III A și indexul de comorbiditate Charlson de 0-12 puncte, cu excepția pacienților în stadiul IIIA și indexul de comorbiditate Charlson de 5-12 puncte.

CONCLUZII GENERALE

1. În ultimele decenii, morbiditatea de cancer bronhopulmonar a crescut și a întinerit semnificativ (16,6% sub 50 de ani), iar mortalitatea se menține constant pe primul loc. Doar în grupul de vârstă de 30-34 de ani, aceasta a crescut de 5 ori (de la 0,8 la 4,6 cazuri la 100.000 locuitori), în grupul de vârstă 35-39 de ani – de 3 ori (de la 4,4 la 12,5 la 100.000 locuitori) și în grupul de vârstă de 40-44 ani – de 2 ori. Cauzele imputate, pe lângă fumat, sunt mediul ambiant poluat, radonul, și particulele de asbest. Au fost diagnosticați în stadii avansate (IIIA și mai mult) 75-94% din pacienți, iar speranța de viață la 5 ani, din acest moment, este extrem de joasă (3-10%). Din varii motive, 45-75% din pacienți nu au primit niciun tratament împotriva cancerului bronhopulmonar, iar de tratament chirurgical au beneficiat doar 3-15% din pacienți.
2. Datele cercetărilor proprii asupra lotului retrospectiv ($n=200$), cu abordare terapeutică tradițională (81,5% bărbați, vârsta de $67,2 \pm 8,8$ ani și 94% diagnosticați în stadiul III), arată că doar 17% din pacienți ar fi fost eligibili pentru tratament chirurgical în baza criteriilor de operabilitate existente. Peste 80% dintre pacienți au manifestat simptomatologie clinică caracteristică (astenție, hemoptizie, tuse uscată, durere toracică etc.) cancerului bronhopulmonar, iar 57% dintre ei au avut procese patologice pulmonare asociate (ex., pleurezie, atelectazie, endobronșită etc.) Comorbidități au avut cca 90% dintre pacienți, dintre care, cu impact mediu asupra stării generale – 25,5% și sever – 16,0%. Pacienții cu cancer bronhopulmonar în evoluție naturală (58,5%), sau tratat cu radioterapie (10%), chimioterapie (31,5%), fie în combinație, dar în lipsa tratamentului chirurgical, au avut o rată de supraviețuire la 2 ani de 35,0%-42,9% și o mediană a supraviețuirii de 12,0-17,6 luni, în funcție de stadiul bolii la momentul diagnosticării.
3. Analiza datelor lotului prospectiv ($n=95$), tratat chirurgical conform abordării inovative propuse (74,7% bărbați, vârsta de $59,5 \pm 10,9$ ani, 41% diagnosticați în stadiul III), în

95% din cazuri au manifestat simptomatologie clinică caracteristică, iar 48,9% dintre ei au avut procese patologice pulmonare asociate. Comorbidități au avut 65,3% dintre pacienți, dintre care, cu impact mediu asupra stării generale – 9,2% și sever – 36,7%.

4. Analiza multilaterală a peste 200 de parametri unici a permis identificarea valorilor celor care sunt asociați cu un risc neargumentat pentru tratamentul chirurgical; astfel, au fost argumentate următoarele criterii de neoperabilitate al cancerului bronhopulmonar (stadiile I, II, IIIA): $FEV1 \leq 1,7L$; $ppoFEV1 \leq 1,4 L$ (pentru clasa B a scorul Th-RCRI) și $ppoFEV1 \leq 1,0 L$ (pentru clasa A a scorul Th-RCRI); o PAP >30 mmHg în stadiul IIIA al cancerului bronhopulmonar; stadiul IIIA la un pacient cu scor CCI ≤ 5 puncte. Drept markeri biochimici (valori preoperatorii) asociați cu o speranță de viață semnificativ redusă postoperatoriu, au fost descriși și argumentați: fibrinogenul $>4,5$ g/L; leucocitoza >11 G/L. Drept factori de prognostic negativ în perioada postoperatorie au fost identificați: diureza ≤ 1000 mL primele 24 de ore, sângerarea intraoperatorie peste 1000 mL; sângerarea postoperatorie din dren peste 500 mL în primele 24 de ore; reinternarea în unitatea de terapie intensivă. Pacienții care au decedat au avut între 3 și 8 criterii pozitive din seria celor preoperatorii menționate.
5. În cercetarea proprie, blocurile toracice ecoghidate interfasciale (PECS1 și PECS 2, serat anterior) nu au modificat semnificativ parametrii ventilatori, hemodinamici postoperatorii, parametrii de durată sau rata complicațiilor postoperatorii, comparativ cu subseria de pacienți care nu au beneficiat de un asemenea bloc. Au fost constatată, însă, efecte simpaticolitice și o tendință a reducerii duratei totale de spitalizare de la 15,6 (13,0 – 18,25) zile către 12,9 (10,4 – 15,35) zile ($t=1,388$; $p=0,1686$). Rezultatele obținute, divergente cu cele raportate în literatură, se explică, probabil, prin utilizarea lidocainei în injecție unică (durată scurtă de acțiune) în loc de anestezice locale de lungă durată (ex., ropivacaină) în administrare prelungită, cu trecerea efectelor farmacologice directe către extubarea postoperatorie.
6. S-a constatat că administrarea intraoperatorie de acid tranexamic pentru limitarea fibrinolizei postoperatorii nu a modificat semnificativ parametrii hemoleucogramei, testelor clasice de coagulare, volumului de sângerare intra- și postoperatorie sau parametrii de durată (de spitalizare, de internare în terapia intensivă și de ventilare pulmonară artificială). Divergența în acest sens, cu datele de literatură este determinată de nerandomizarea pacienților la care li s-a administrat acid tranexamic intraoperator, precum și gravitatea lor sporită, comparativ cu cei care nu l-au primit.
7. Analiza datelor a demonstrat că trei parametri de durată sunt relevanți din punctul de vedere al estimării resurselor și logisticii necesare cazului tratat al pacientului cu cancer bronhopulmonar – durata totală de spitalizare (LOS), durata de internare în unitatea de terapie intensivă (ICU) și durata de ventilare pulmonară artificială după intervenția chirurgicală (VAP), parametri care diferă semnificativ în cazul survenirii decesului pacientului. Pentru predicția preoperatorie a creșterii semnificative a unor durate, s-a dovedit a fi relevant și aplicabil doar scorul: Th-RCRI (clasa A vs. B) pentru ICU ($p=0,0025$) și VAP ($p=0,0001$). Cea mai strânsă corelare cu LOS a demonstrat-o Indexul Comorbidităților Charlson cu valoarea prag de $5 \leq$ puncte ($p=0,0536$). Niciunul dintre parametrii simpli spirometrici ($FEV1$, $ppoFEV1$, FVC), hemodinamici sau de laborator nu au prezentat vreo asociere de importanță practică cu parametrii de durată menționați.

8. Cea mai rațională stratificare a pacienților în vederea aprecierii preoperatorii a operabilității cazului s-a dovedit a fi prin prisma stadiului maladiei (de la I la IIIA), Indexului de Comorbiditate Charlson (2 categorii: 0-4 p. și 5-12 p.) și scorul Th-RCRI (clasa A și B), care distinge atât riscul sporit de deces postoperator, cât și relația cu parametrii de durată VAP ($p=0,0113$), LOS ($p=0,0001$), probabilitatea de complicații postoperatorii ($p=0,0149$), volumul sângerării intraoperatorii ($p=0,0169$) și rata mortalității postoperatorii ($p=0,0147$ și $p=0,0028$, comparativ cu stadiul I-II și ICC 0-4 puncte).
9. Rezultatul principal al cercetărilor efectuate, dar și al metodei inovative propuse de abordare a tratamentului chirurgical și conduitei perioperatorii a pacientului constă în faptul că tratamentul chirurgical în baza criteriilor extinse de operabilitate este unul fezabil (inclusiv pentru pacienții din stadiul IIIA și ICC 0-4 puncte), cu o creștere statistic semnificativă a duratei de supraviețuire (cu până la 6 luni mai mult, $p=0,0235$) și a ratei de supraviețuire la 2 ani de zile. Nu și-a demonstrat fezabilitatea tratamentul chirurgical pentru pacienții cu stadiul IIIA și scor Th-RCRI clasa B și/sau ICC de $5 \leq$ puncte.
10. Rezultatele principale noi pentru cercetare obținute au fost demonstrarea faptului că tratamentul chirurgical al cancerului bronhopulmonar poate fi indicat la pacienții până la stadiul IIIA al bolii, cu condiția respectării criteriilor de neoperabilitate identificate și descrise, precum și luarea în considerație a factorilor constatați a fi asociați cu o speranță redusă a duratei de viață în postoperatoriu. Abordarea pacientului în logica ERAS, îndeplinirea unui program de preabilitare, efectuarea blocurilor interfasciale ecoghidate și administrarea intraoperatorie de acid tranexamic extinde spectrul pacienților potențial eligibili pentru tratament chirurgical, însă clarificarea exactă a acestor aspecte necesită cercetări suplimentare, în perspectivă. De asemenea, necesită a fi studiate, în continuare, efectele hiperglicemiei nediabetice, anemiei, leucocitozei și nivelului de fibrinogen (toate preoperatorii) asupra speranței de viață, prin prisma diferitor covariabile.

RECOMANDĂRI PRACTICE

1. Tendințele parametrilor epidemiologici din ultimile decenii impun actualizarea politicilor de combatere a fumatului, de îmbunătățirii a mediului ambiant (aerosoli, microparticole suspendate, microplastic, radon), de educare a populației în domeniul profilaxiei primare și secundare a cancerului, inclusiv, celui bronhopulmonar.
2. Cea mai eficientă modalitate de a crește semnificativ proporția pacienților cu cancer bronhopulmonar care poate beneficia de tratament chirurgical, este punerea la punct a unui sistem de screening, pentru identificarea maladiei în stadiile I și II a maladiei, când se poate asigura un impact maximal al tratamentelor (inclusiv, radio și chimioterapie) asupra speranței de viață după stabilirea diagnosticului.
3. Tratamentul chirurgical al cancerului bronhopulmonar se va indica după stadializarea maladiei și îndeplinirea criteriilor de rezectabilitate a tumorii: cancer nonmicrocelular, neoformațiune pulmonară primară cu localizare tehnic accesibilă rezectării, metastază cerebrală solitară, lipsa invaziei ganglionilor mediastinali superiori, metastază adrenală solitară.
4. Sunt considerate a fi nerezetabile (adică, factori determinați de tumoare): cancerul pulmonar microcelular; infiltrarea corpului vertebral de către tumoarea pulmonară; localizarea în lobul superior pe dreapta, cu implicarea peretelui lateral al traheei; idem, cu implicarea venei cave superioare; metastazele (inclusiv, aparent solitare)

osoase, hepatice, pulmonare. Angiografia poate preciza rezectabilitatea tumorii cu localizare în hilul pulmonar stâng, mediastinul superior pe dreapta, arterele lobare.

5. Pentru plastia de bronh, se recomandă utilizarea tehnicii de sutură de etanșezare elaborată.
6. Odată îndeplinite criteriile de rezectabilitate, sunt considerate drept inoperabile (adică, factori determinați de starea generală a pacientului):
 - vârsta peste 75 de ani, dacă stadiul bolii este IIIA și superior;
 - stadiul IIIA și scorul Charlson $5 \leq$ puncte;
 - $FEV1 \leq 1,7$ L preoperator;
 - $ppoFEV1 \leq 1,4$ L (pentru Th-RCRI clasa B) și $ppoFEV1 \leq 1,0$ L (pentru Th-RCRI clasa A);
 - PAP >30 mmHg în stadiul IIIA al cancerului bronhopulmonar.
7. Sunt considerați operabili pacienții care îndeplinesc următoarele criterii (după constatarea rezecabilității tumorii): vârsta de până la 80 de ani, cu stadiul I-II al maladiei și scor CCI sub 4 puncte (pneumonectomia exclusă);
8. Pentru estimarea mai exactă a riscului de deces postoperator la pacienții operați pentru stadiul IIIA al maladiei, se recomandă utilizarea nomogramei proprii elaborate în acest scop.
9. Factori de pronostic rezervat după rezecția pulmonară sunt:
 - diureza ≤ 1000 mL/24 h postoperator;
 - reinternarea în UTI;
 - hemoragie intraoperatorie >1000 mL;
 - sângerare din dren >500 mL/24 h postoperator.
10. Factori preoperatori, care sunt asociați cu speranță de viață redusă (indiferent de efectuarea tratamentului chirurgical):
 - hiperglicemie (6,2 mmol/L) persistentă în lipsa diabetului zaharat;
 - leucocitoză în lipsa infecției bacteriene sau virale asociate peste 11,0 g/L;
 - fibrinogen peste 4,5 g/L preoperator;
 - capacitate de mers mai mică de 250 m sau scăderea SpO₂ pe durata testului cu $4\% \leq$;
11. Referitor la conduita perioperatorie:
 - preoperator, pacienților le va fi apreciat statutul nutrițional (eventual – prescriere de suplimente nutritive) și prezența anemiei (eventual – fier injectabil);
 - pacienții cu teste pulmonare la valori-limită, sau cu rezistență fizică redusă, vor urma un program de preabilitare (exerciții respiratorii, kinetoterapie, exerciții fizice) timp de 2-3 săptămâni, până la operație; lipsa de progres în testele spirometrice sau cele de rezistență (mersul 250 m) necesită reevaluarea operabilității pacientului.
 - înaintea de inducția în anestezie, se recomandă efectuarea unui bloc de plan fascial ecoghidat cu lidocaină 0,2% volum 15-25 mL (tipul blocului – seratus anterior, PECS1, PECS 2 sau paravertebral – în funcție de localizarea inciziei chirurgicale);
 - intraoperator și postoperator se va utiliza strategia restrictivă de repleție volemică (preferabil – soluții balansate de tip Ringer lactat sau acetat), strict pentru menținerea euvolemiei. Îndată ce calea orală devine disponibilă, perfuzia intravenoasă trebuie preschimbată în aport oral de lichide;
 - se recomandă kinetoterapie respiratorie și mobilizarea pacienților în primele 24 de ore postoperatoriu (după extubare).

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. Charloux A., Brunelli A., Bolliger C. *et al.* European Respiratory Society and European Society of Thoracic Surgeons Joint Task Force on Fitness for Radical Therapy. Lung function evaluation before surgery in lung cancer patients: how are recent advances put into practice? A survey among members of the European Society of Thoracic Surgeons (ESTS) and of the Thoracic Oncology Section of the European Respiratory Society (ERS). *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery*, 2009; 9: 925-931.
2. Salati M., Brunelli A. Risk stratification in lung resection. *Curr. Surg. Rep.*, 2016; 4: 37.
3. Taylor M., Hashmi S., Martin G. *et al.* A systematic review of risk prediction models for perioperative mortality after thoracic surgery. *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.*, 2021; 32: 333-342.
4. Devereaux PJ, Goldman L, Cook DJ, et al: Perioperative cardiac events in patients undergoing noncardiac surgery: A review of the magnitude of the problem, the pathophysiology of the events and methods to estimate and communicate risk. *CMAJ* 2005;173(6):627–634.
5. Fleisher LA, Fleischmann KE, Auerbach AD, et al. 2014 ACC/ AHA guideline on perioperative cardiovascular evaluation and management of patients undergoing noncardiac surgery: a report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:e77–137.
6. Brunelli A, Kim AW, Berger KI, Addrizzo-Harris DJ. Physiologic evaluation of the patient with lung cancer being considered for resectional surgery: diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2013;143:e166S–90S
7. Brunelli A, Varela G, Salati M, et al. Recalibration of the revised cardiac risk index in lung resection candidates. *Ann Thorac Surg* 2010;90:199–203
8. Brunelli A, Ferguson MK, Salati M, Vigneswaran WT, Jimenez MF, Varela G. Thoracic Revised Cardiac Risk Index Is Associated With Prognosis After Resection for Stage I Lung Cancer. *Ann Thorac Surg*. 2015 Jul;100(1):195-200.
9. Lockwood P. The principle of predicting the risk of post-thoracotomy function-related complications in bronchial carcinoma. *Respiration*, 1973; 30: 329-344.

LISTA PUBLICAȚIILOR ȘI PARTICIPĂRILOR LA FORUMURI ȘTIINȚIFICE

1. Cărți de specialitate

1.1. cărți de specialitate monoautor

1.1.1. MAXIM, I. *Chirurgia cancerului pulmonar avansat. Provocări și soluții*. Chișinău: Tipografia „Print-Caro”, 2021. 152 p. ISBN 978-9975-56-880-7

2. Articole în reviste științifice

2.1. în reviste din străinătate recunoscute

2.1.1. MAXIM, I., BELÎI, A., ROJNOVEANU Gh. Current multidisciplinary treatment options in advanced lung cancer. In: *Journal of Surgery*. 2023; 19(2): 136-142. DOI: 10.7438/JSURG.2023.02.05

2.1.2. MAXIM, I., BURLACU, I., GUȚU, S., CABAC-POGOREVICI, I. The role of pulmonary hypertension in the postoperative evolution of lung cancer patients. In: *Journal of Surgery*. 2023; 19(1): pp. 25-35. DOI: 10.7438/JSURG.2023.01.04

2.1.3. MAXIM, I. Preabilitarea pacientului oncologic. Realizări și perspective. În: *Politici de sănătate*. Chișinău, 2022, nr. 3, pp. 56-57. ISSN 2501-2576.

2.1.4. MAXIM, I. The concept of prehabilitation and its impact in surgery: a systematic literature review. In: *Клінічна анестезіологія та інтенсивна терапія*. 2021, № 2, с. 34-51. ISSN 2616-5945. <https://doi.org/10.31379/2411.2616.18.2.5>

2.1.5. MAXIM, I. The concept of prehabilitation in thoracic surgery: a systematic literature review. In: *Клінічна анестезіологія та інтенсивна терапія*. 2021, № 2, с. 16-33. ISSN 2616-5945. <https://doi.org/10.31379/2411.2616.18.2.4>

2.1.6. MAXIM, I. Evaluarea perioperatorie a pacientului cu cancer bronho-pulmonar din grupul de prevenție terțiară: review literar. In: *Journal of Surgery*. 2021, 17(3), pp. 6-13. ISSN 1584-9341.

2.2. în reviste din Registrul Național al revistelor de profil, cu indicarea categoriei: -categoria B

2.2.1. MAXIM, I., GUTU, S., BURLACU, I. Cardiovascular risk in patients with non-small-cell lung cancer. În: *Arta Medica*. 2024, nr.1(90):10-21. <https://doi.org/10.5281/zenodo.11106488>

2.2.2. MAXIM, I., GUTU, S., BURLACU, I. Outcome analysis of traditional therapeutic approach in patients with bronchopulmonary cancer and advanced anesthetic-surgical risk. In: *Modovan Journal of Health Sciences*. 2024; ;2(11):8-16. <https://doi.org/10.52645/MJHS.2024.2.02>

2.2.3. MAXIM, I. Cancer pulmonar avansat complicat cu urgență medicochirurgicală la pacient cu comorbidități: Caz clinic. În: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe medicale*. 2020, 68(4), pp.126-129. ISSN 1857-0011. https://ibn.idsi.md/vizualizare_articol/132190

3. Teze în culegeri științifice

3.1. în lucrările conferințelor științifice internaționale

3.1.1. MAXIM, I., BURLACU, I., GUTU, S. Results of surgical treatment in patients with lung cancer undergoing a cardiovascular prehabilitation program În: *Congresul național de Oncologie, 12-14 octombrie 2023*. Poiana Brașov, România, 2023. DOI: 10.26416/OnHe.64.3.2023

3.1.2. MAXIM, I., BURLACU, I., GUTU, S. Hipertensiunea pulmonară ca factor predictiv pentru complicațiile postoperatorii după rezecțiile în NSCLC. În: *Congresul al XIV-lea al Asociației Chirurgilor „Nicolae Anestiadi” din Republica Moldova și al IV-lea Congres al Societății de Endoscopie, Chirurgie Minim-invazivă și Ultrasonografie „V.M. Guțu” din Republica Moldova, 21-23 septembrie, 2023*. Chișinău, 2023, pp. 58-59. ISSN 1810-1852

3.1.3. MAXIM, I., et. all. Cardiopulmonary outcomes of patients with pulmonary hypertension undergoing lung resection for lung cancer. In: *The 37th Balkan medical week Abstract Book, June 7-9 2023*, Chișinău, 2023, pp. 29. ISSN 1584-9244

3.1.4. MAXIM, I., GUTU, S., BURLACU, I. Cancerul pulmonar normocelular asociat cu patologii cardiovasculare – analiza complicațiilor postoperatorii. În: *Congresul Național de Chirurgie Abstract Book, 24-27 mai 2023*. Eforie-Nord, România, 2023, pp. 173-174. ISSN 1221-9118

- 3.1.5. MAXIM, I., GUTU, S., BURLACU, I. Impactul hipertensiunii pulmonare asupra consecințelor rezecțiilor pulmonare majore pentru cancer pulmonar normocelular- o serie de cazuri clinice. În: *Congresul Național de Chirurgie Abstract Book, 24-27 mai 2023*. Eforie-Nord, România, 2023, pp.174-175. ISSN 1221-9118
- 3.1.6. MAXIM, I., GUTU, S., BURLACU, I., HAREA, A. Pulmonary artery hypertension as a predictor for postoperative complications after resections in NSCLC. In: *30th Annual Congress of the world society of cardio-vascular and thoracic surgeons Abstract Book*. Sankt Petersburg, Russia, 2022, pp. 272. ISSN 2307-6348
- 3.1.7. MAXIM, I. et. all. Prevenția terțiară: sentință pentru pacientul cu cancer bronhopulmonar? În: *Congresul Național de Chirurgie Abstract Book, 8-11 iunie, 2022*. Sinaia, România, 2022, pp. 169-170. ISSN 1221-9118
- 3.1.8. MAXIM, I. Riscurile perioperatorii în cadrul pneumonectomiei la pacienții cu cancer bronhopulmonar. În: *Conferința științifică anuală. Cercetarea în biomedicină și sănătate: calitate, excelență și performanță Abstract Book, 20-22 octombrie, 2021*. Chisinau, 2021, pp. 274. ISBN 978-9975-82-223-7
- 3.1.9. MAXIM, I., GUTU S., ROJNOVEANU Gh. Priorități chirurgicale în tumorile pulmonare primare asociate cu cele de localizare poliorganică. În: *Conferinței Naționale de Chirurgie. Online Event, June 9-12, 2021*, București, România, 2021, vol.116, S125 pp.125 (Suppl. 1). ISSN 1221-9118. (poster). https://ibn.idsi.md/sites/default/files/imag_file/125-125_22.pdf
- 3.1.10. MAXIM, I. et. all. Extinderea indicațiilor pentru rezecțiile pulmonare la pacienții cu cancer pulmonar- Extension of indications for pulmonary resections in pulmonary cancer patients. În: *Arta Medica*. 2019, vol. 72, nr.3, pp. 67-68. ISSN 1810-1852.
- 3.1.11. GURAU, P., TIRBU, V., MAXIM, I. Adenoid cystic carcinoma of the trachea: fibroendoscopic approach with long term survival (case report). In: *4th European Congress for Bronchology & Interventional Pulmonology. Abstract Book*, EP-12. Crowne Plaza, Belgrade, Serbia, 2017, pp. 79-84.
- 3.1.12. GURAU, P., SLIMOVSCI, C., MAXIM, I. Endoscopic LASER ablation of large lipoma, originating from lingular bronchus. In: *4th European Congress for Bronchology & Interventional Pulmonology. Abstract Book*, EP-12. Crowne Plaza, Belgrade, Serbia, 2017, pp. 68-70.

4. Brevete de invenție și alte obiecte de proprietate intelectuală (OPI)

- 4.1.1. MAXIM, Igor. *Aplicarea tehnicii de bronhoplastie modificată în tratamentul chirurgical al cancerului bronhopulmonar*. Certificat de inovator. Nr. 6185, data 13.02.2024
- 4.1.2. MAXIM, Igor, ROJNOVEANU, Gheorghe, BELÎI, Adrian, BURLACU, Ion. *Evaluarea preoperatorie și stratificarea riscurilor anestezico-chirurgicale în perioada perioperatorie la pacienții cu cancer bronhopulmonar*. Certificat de inovator. Nr. 6186, data 13.02.2024
- 4.1.3. MAXIM, Igor, ROJNOVEANU, Gheorghe, BELÎI, Adrian. *Modele predictive ale rezultatelor tratamentului postoperator și argumentarea criteriilor extinse de operabilitate la pacienții cu cancer bronhopulmonar cu risc anestezico-chirurgical avansat*. Seria OȘ (operă științifică), Nr.7907, 29.03.2024.
- 4.1.4. MAXIM, Igor, ROJNOVEANU, Gheorghe, BELÎI, Adrian. *Identificarea, caracterizarea și argumentarea unor noi parametri predictivi ai rezultatelor postoperatorii negative la pacienții cu cancer bronhopulmonar cu risc anestezico-chirurgical avansat* Seria OȘ (operă științifică), Nr.7908, 29.03.2024.

Comunicări orale

1. Results of surgical treatment in patients with lung cancer undergoing a cardiovascular prehabilitation program (poster cu prezentare) *Congresul național de Oncologie, Poiana Brașov, 2023*
2. Cancerul pulmonar normocelular asociat cu patologii cardiovasculare – analiza complicațiilor postoperatorii. În: *Congresul Național de Chirurgie Abstract Book*. Eforie-Nord, România, 24-27 mai 2023.
3. Impactul hipertensiunii pulmonare asupra consecințelor rezecțiilor pulmonare majore pentru cancer pulmonar normocelular- o serie de cazuri clinice. În: *Congresul Național de Chirurgie Abstract Book*. Eforie-Nord, România, 24-27 mai 2023

4. Pulmonary artery hypertension as a predictor for postoperative complications after resections in NSCLC. In: *30th Annual Congress of the world society of cardio-vascular and thoracic surgeons Abstract Book, 15-18 septembrie, 2022*. Sankt Petersburg, Rusia, 2022, p. 272
5. Prevenția terțiară: sentință pentru pacientul cu cancer bronhopulmonar? În: *Congresul Național de Chirurgie Abstract Book, România, Sinaia, 8-11 iunie, 2022*
6. Chirurgia cancerului pulmonar avansat și riscul anestezico-chirurgical major. Conferința interdisciplinară cu participare internațională „Chirurgia de azi- chirurgia viitorului. Actualități și perspective” 2022
7. Extinderea indicațiilor pentru rezecțiile pulmonare la pacienții cu cancer pulmonar- Extension of indications for pulmonary resections in pulmonary cancer patients. În: *Al XIII-lea Congres al Asociației Chirurgilor „Nicolae Anestiadi” și Al III-lea Congres al Societății de Endoscopie, Chirurgie Minimivazivă și Ultrasonografie „V. M. Guțu” din Republica Moldova 18-20 septembrie, 2019*

LISTA ABREVIERILOR

ACS	– Asociația Americană a Cancerului (l. engl. <i>American Cancer Society</i>)
NCI	– Institutul Național al Cancerului (l. engl. <i>National Cancer Institute</i>)
ERAS	– reabilitare postoperatorie accelerată (l. engl. <i>Enhanced Recovery after Surgery</i>)
ESTS	– Asociația Europeană a Chirurgilor Toracici (l. engl. <i>European Society of Thoracic Surgeons</i>)
ASA	– Societatea Americană a Anesteziologilor (l. engl. <i>American Society of Anesthesiologists</i>)
MET	– echivalentul metabolic
RCRI	– indicele de risc cardiac revizuit
GLOBOCAN	– rețeaua globală anticancer
CCI	– Indexul Comorbidităților Charlson (l. engl. <i>Charlson Comorbidity Index</i>)
ST	– supraviețuire totală
HR	– rata de daună (l. engl. <i>harm rate</i>)
VO ₂	– consumul de oxigen
OR	– raportul probabilităților (l. engl. <i>odds ratio</i>)
95%CI	– intervalul de încredere de 95% a mediei
FVC	– capacitate vitală forțată (l. engl. <i>forced vital capacity</i>)
SpO ₂	– saturația hemoglobinei cu oxigen, apreciată prin pulsoximetrie
FEV ₁	– volumul de aer expirat forțat timp de 1 secundă
BPOC	– bronhopatie obstructivă cronică
ANOVA	– analiza varianței
ROC	– caracteristicile operatorului recepționist (l. engl. <i>receiver operating characteristic</i>)
INR	– rația internațională normalizată (l. engl. <i>international normalized ratio</i>)
TTPA	– timpul de tromboplastină parțial activat
IOP	– intraoperator
VMC	– ventilare pulmonară continuă

ADNOTARE

MAXIM IGOR

TRATAMENTUL CHIRURGICAL AL PACIENȚILOR CU CANCER BRONHOPULMONAR ȘI RISC ANESTEZICO-CHIRURGICAL MAJOR

Teza de doctor habilitat în științe medicale, Chișinău, 2024

Structura tezei: Textul tezei este expus pe 203 pagini text de bază, procesate la calculator, fiind constituită din: lista abrevierilor, introducere, 7 capitole, concluzii generale, recomandări practice, bibliografia din 310 de surse și 3 anexe. Materialul ilustrativ include 48 de tabele și 53 de figuri. Rezultatele obținute sunt publicate în 25 de lucrări științifice.

Cuvinte cheie: Cancer bronho-pulmonar, risc anestezico-chirurgical, bloc ecoghidat de plan fascial, preabilitare, criterii extinse de operabilitate, protocoale de reabilitare accelerată, rată de supraviețuire.

Domeniul de studiu: științe medicale, medicină clinică, chirurgie (321.13).

Scopul cercetării. Elaborarea unei abordări perioperatorii multimodale a pacienților cu cancer bronho-pulmonar și risc anestezico-chirurgical avansat, care să permită extinderea criteriilor de operabilitate pentru creșterea speranței de viață și reducerea complicațiilor postoperatorii.

Obiectivele cercetării: (1) Evaluarea preoperatorie a pacientului cu cancer bronho-pulmonar și risc anestezico-chirurgical avansat, cu program individualizat de preabilitare. (2) Abordarea tradițională la pacienții cu risc anestezico-chirurgical avansat. (3) Utilitatea scorurilor: Charlson, Th-RCRI, ASA și MET în gestionarea perioperatorie și a rezultatelor tratamentului. (4) Determinanți ai mortalității perioperatorii: Identificarea, descrierea și analiza pentru optimizarea gestionării riscurilor. (5) Blocuri ecoghidate de planuri fasciale: Rolul lor în accelerarea recuperării postoperatorii. (6) Strategii de reducere a sângerării intraoperatorii: Impactul lor asupra restabilirii postoperatorii. (7) Analiza rezultatelor postoperatorii: Elaborarea unui algoritm diagnostic-curativ rațional.

Noutatea și originalitatea științifică. S-a investigat pentru prima dată abordarea chirurgicală la pacienții cu cancer pulmonar și risc anestezico-chirurgical avansat, o categorie tradițional considerată eligibilă doar pentru chimioterapie sau radioterapie. S-a demonstrat fezabilitatea intervenției chirurgicale la subgrupe bine definite de pacienți, cu rezultate postoperatorii și pronostic de supraviețuire la doi ani semnificativ superioare abordării tradiționale. Pentru selectarea pacienților eligibili din grupa cu risc anestezico-chirurgical crescut, s-au identificat și parametrizat factori de risc specifici. S-au elaborat și validat modele predictive ale mortalității perioperatorii, bazate pe scoruri integrate de gravitate. O strategie de conduită perioperatorie, cuprinzând preabilitare, reabilitare postoperatorie accelerată, antifibrinoliză intraoperatorie și bloc analgezic serat anterior, a fost implementată cu succes, crescând reziliența organismului la stresul operator și favorizând revenirea la homeostazie.

Problema științifico-aplicativă importantă soluționată. O nouă abordare conceptuală privind eligibilitatea și conduita perioperatorie a extins criteriile de operabilitate pentru pacienții cu cancer pulmonar și risc anestezico-chirurgical avansat, anterior considerați inoperabili. Modele predictive matematice ale mortalității postoperatorii, bazate pe scoruri de gravitate (Th-RCRI, Charlson, MET, ASA) și volumul rezecției pulmonare planificate, permit individualizarea opțiunii terapeutice (chirurgicală vs. nechirurgicală). Pacienții operați conform criteriilor extinse și gestionați perioperator cu preabilitare și reabilitare postoperatorie accelerată prezintă o creștere semnificativă a speranței de viață comparativ cu abordarea tradițională.

Semnificația teoretică, valoarea aplicativă și implementarea rezultatelor științifice. Lucrarea prezintă o sinteză critică a literaturii privind reabilitarea postoperatorie accelerată în chirurgia toracică oncologică, cu scopul de a identifica pacienții anterior inoperabili care pot beneficia de intervenție. Sunt oferite baze teoretice, metodologice și practice pentru evaluarea preoperatorie, programele de preabilitare, reabilitarea postoperatorie accelerată și asistența intra- și postoperatorie a pacientului cu cancer bronho-pulmonar și risc anestezico-chirurgical sporit, cu scopul creșterii ratei de supraviețuire. Abordarea inovativă extinde criteriile de operabilitate, permițând mai multor pacienți să beneficieze de tratament chirurgical cu rezultate clinice semnificativ mai bune în privința ratei de supraviețuire și speranței de viață. Rezultatele oferă recomandări practice pentru medici în evaluarea riscurilor, preabilitare și pregătire preoperatorie, cu accent pe reducerea durerii postoperatorii și accelerarea recuperării prin blocul de plan serat anterior și administrarea de acid tranexamic.

Implementarea rezultatelor științifice. Rezultatele cercetărilor au fost implementate în practica clinică curentă în Secția de chirurgie toracică a Institutului de Medicină Urgentă, Chișinău, Republica Moldova. Actele de implementare sunt atașate în Anexa nr. 1-2.

АННОТАЦИЯ
МАКСИМ ИГОРЬ
ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ БРОНХОЛЕГОЧНЫМ РАКОМ
И ОСНОВНОЙ АНЕСТЕЗИО-ХИРУРГИЧЕСКИЙ РИСК
Диссертация доктора медицинских наук, Кишинев, 2024 г

Структура диссертации: Текст диссертации изложен на 203 страницах основного текста, прошедших компьютерную обработку, и состоит из: списка сокращений, введения, 7 глав, общих выводов, практических рекомендаций, библиографического списка из 310 источников и 3 приложений. Иллюстративный материал включает 48 таблиц и 53 рисунка. Результаты опубликованы в 25 научных работ.

Ключевые слова: Бронхолегочный рак, анестезиолого-хирургический риск, эхогенная блокада фасциальной плоскости, предварительная реабилитация, расширенные критерии операбельности, ускоренные протоколы реабилитации, выживаемость.

Область обучения: Медицинские науки, клиническая медицина, хирургия (321.13).

Цель исследования. Разработать мультимодальный периоперационный подход к пациентам с бронхолегочным раком и повышенным анестезиолого-хирургическим риском, позволяющий расширить критерии операбельности для увеличения продолжительности жизни и снижения послеоперационных осложнений.

Цели исследования: (1) Предоперационная оценка пациента с бронхолегочным раком и повышенным анестезиолого-хирургическим риском с индивидуализированной программой предреабилитации (2) Традиционный подход у пациентов с повышенным анестезиолого-хирургическим риском. (3) Полезность оценок: Charlson, Th-RCRI, ASA и MET в периоперационном ведении и результатах лечения. (4) Детерминанты периоперационной смертности: выявление, описание и анализ для оптимизации управления рисками. (5) Эхогенные блокады фасциальной плоскости: их роль в ускорении послеоперационного восстановления. (6) Стратегии снижения интраоперационного кровотечения: их влияние на послеоперационное восстановление. (7) Анализ послеоперационных исходов: разработка рационального диагностико-курательного алгоритма.

Научная новизна и оригинальность. Впервые исследован хирургический подход к пациентам с раком легкого и повышенным анестезиолого-хирургическим риском - категории, которая традиционно считалась пригодной только для химио- или радиотерапии. Он продемонстрировал целесообразность хирургического вмешательства в четко определенных подгруппах пациентов, при этом послеоперационные результаты и прогноз двухлетней выживаемости значительно превосходят традиционный подход. Были определены и параметризованы специфические факторы риска для отбора подходящих пациентов из группы высокого анестезиолого-хирургического риска. Были разработаны и проверены прогностические модели периоперационной смертности, основанные на интегральных баллах тяжести. Успешно реализована стратегия периоперационного менеджмента, включающая предреабилитацию, ускоренную послеоперационную реабилитацию, интраоперационный антифибринолиз и переднюю серозную анальгетическую блокаду, что повышает устойчивость организма к операционному стрессу и способствует возвращению к гомеостазу.

Решена важная научно-прикладная задача. Новый концептуальный подход к отбору и периоперационному ведению расширил критерии операбельности для пациентов с раком легкого и повышенным анестезиолого-хирургическим риском, ранее считавшихся неоперабельными. Математические прогностические модели послеоперационной смертности, основанные на баллах тяжести (Th-RCRI, Charlson, MET, ASA) и планируемом объеме резекции легкого, позволяют индивидуализировать терапевтический вариант (хирургический или нехирургический). Пациенты, оперированные в соответствии с расширенными критериями и прошедшие периоперационное лечение с предреабилитационной и ускоренной послеоперационной реабилитацией, демонстрируют значительное увеличение продолжительности жизни по сравнению с традиционным подходом.

Теоретическая значимость, прикладное значение и внедрение научных результатов. В статье представлен критический синтез литературы по ускоренной послеоперационной реабилитации в торакальной онкологии с целью выявления ранее неоперабельных пациентов, которым может быть полезно вмешательство. Представлены теоретические, методологические и практические основы предоперационной оценки, предреабилитационных программ, ускоренной послеоперационной реабилитации, интра- и послеоперационного ведения пациентов с бронхолегочным раком и повышенным анестезиолого-хирургическим риском с целью повышения выживаемости. Инновационный подход расширяет критерии операбельности, позволяя большему числу пациентов воспользоваться хирургическим лечением со значительно лучшими клиническими результатами в плане выживаемости и продолжительности жизни. Полученные результаты дают практические рекомендации для клиницистов по оценке риска, предреабилитации и предоперационной подготовке с акцентом на снижение послеоперационной боли и ускорение восстановления за счет блокады передней серратусной плоскости и введения транексамовой кислоты.

Внедрение научных результатов. Результаты исследования внедрены в текущую клиническую практику в отделении торакальной хирургии Института неотложной медицины, г. Кишинев, Республика Молдова. Акты внедрения представлены в приложении № 1-2.

ANNOTATION
MAXIM IGOR
SURGICAL TREATMENT OF PATIENTS WITH BRONCHOPULMONARY CANCER
AND MAJOR ANESTHETIC-SURGICAL RISK

Thesis of doctor habilitatus in medical sciences, Chisinau, 2024

Thesis structure: The text of the thesis is set out on 203 computer-processed basic text pages, consisting of: list of abbreviations, introduction, 7 chapters, general conclusions, practical recommendations, bibliography from 310 sources and 3 appendices. Illustrative material includes 48 tables and 53 figures. The results are published in 25 scientific papers.

Keywords: Bronchopulmonary cancer, anesthetic-surgical risk, fascial plane echogenic block, prehabilitation, extended operability criteria, accelerated rehabilitation protocols, survival rate.

Field of study: Medical sciences, clinical medicine, surgery (321.13).

Purpose of the research. To develop a multimodal perioperative approach to patients with bronchopulmonary cancer and advanced anesthetic-surgical risk, allowing to extend operability criteria for increasing life expectancy and reducing postoperative complications.

Research objectives: (1) Preoperative evaluation of the patient with bronchopulmonary cancer and advanced anesthetic-surgical risk with individualized prehabilitation program (2) Traditional approach in patients with advanced anesthetic-surgical risk. (3) Usefulness of scores: Charlson, Th-RCRI, ASA and MET in perioperative management and treatment outcomes. (4) Determinants of perioperative mortality: identification, description and analysis for optimizing risk management. (5) Echogenic fascial plane blocks: their role in accelerating postoperative recovery. (6) Intraoperative bleeding reduction strategies: their impact on postoperative recovery. (7) Analysis of postoperative outcomes: development of a rational diagnostic-curative algorithm.

Scientific novelty and originality. It investigated for the first time the surgical approach in patients with lung cancer and advanced anesthetic-surgical risk, a category traditionally considered eligible only for chemotherapy or radiotherapy. It demonstrated the feasibility of surgery in well-defined subgroups of patients, with postoperative outcomes and two-year survival prognosis significantly superior to the traditional approach. Specific risk factors were identified and parameterised to select eligible patients from the high anesthetic-surgical risk group. Predictive models of perioperative mortality based on integrated severity scores were developed and validated. A perioperative management strategy, including prehabilitation, accelerated postoperative rehabilitation, intraoperative antifibrinolysis and anterior serum analgesic block, was successfully implemented, increasing the body's resilience to operative stress and promoting return to homeostasis.

The important scientific-application problem solved. A new conceptual approach to eligibility and perioperative management has expanded the operability criteria for patients with lung cancer and advanced anesthetic-surgical risk previously considered inoperable. Mathematical predictive models of postoperative mortality, based on severity scores (Th-RCRI, Charlson, MET, ASA) and planned lung resection volume, allow individualization of the therapeutic option (surgical vs. non-surgical). Patients operated according to extended criteria and managed perioperatively with prehabilitation and accelerated postoperative rehabilitation show a significant increase in life expectancy compared to the traditional approach.

Theoretical significance, applied value and implementation of scientific results. The paper presents a critical synthesis of the literature on accelerated postoperative rehabilitation in thoracic cancer surgery, with the aim of identifying previously inoperable patients who may benefit from intervention. Theoretical, methodological and practical bases are provided for preoperative assessment, prehabilitation programmes, accelerated postoperative rehabilitation and intra- and postoperative care of the patient with bronchopulmonary cancer and increased anesthetic-surgical risk, with the aim of increasing survival rates. The innovative approach expands operability criteria, allowing more patients to benefit from surgical treatment with significantly better clinical outcomes in terms of survival rate and life expectancy. The results provide practical recommendations for clinicians in risk assessment, prehabilitation and preoperative preparation, with a focus on reducing postoperative pain and accelerating recovery through anterior serratus plane block and tranexamic acid administration.

Implementation of scientific results. The research results were implemented in current clinical practice in the Thoracic Surgery Department of the Institute of Emergency Medicine, Chisinau, Republic of Moldova. The implementation acts are attached in Annex no. 1-2.

MAXIM IGOR

**TRATAMENTUL CHIRURGICAL AL PACIENȚILOR
CU CANCER BRONHOPULMONAR ȘI RISC
ANESTEZICO-CHIRURGICAL MAJOR**

321.13 Chirurgie

Rezumatul tezei de doctor habilitat în științe medicale

Aprobat spre tipar: 23.09.2024
Hârtie offset. Tipar digital
Coli de tipar: 2,5

Formatul hârtiei: A4
Tirajul: 50 ex.
Comanda nr. 117

Tipografia: SRL „Print-Caro”
mun. Chișinău , str. Columna 170
tel.: 069124696